## ORGANIZACION MUNDIA LA PROPEDAD INTELECTUAL Oficia internacional

## SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION

EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes 6:

C07D 231/06, A61K 31/41

(11) Número de publicación internacional:

WO 99/62884

A1

(43) Fecha de publicación internacional:

9 de Diciembre de 1999 (09.12.99)

(21) Solicitud internacional:

PCT/ES99/00156

(22) Fecha de la presentación internacional:

27 de Mayo de 1999 (27.05.99)

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 9801129

29 de Mayo de 1998 (29.05.98) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LAB-ORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

- (75) Inventores/solicitantes (sólo US): CUBERES-ALTISENT. Maria Rosa [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). BERROCAL-ROMERO, Juana Maria [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). CONTI-JOCH-LLOBET, Maria Montserrat [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).
- (74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Herrero & Asociados, S.L., Alcalá, 21, E-28014 Madrid (ES).

(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB. GD. GE. GH. GM. HR. HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Publicada

Con informe de búsqueda internacional.

- (54) Title: PYRAZOLINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND APPLICATION AS MEDICAMENTS
- (54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOLINAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS

#### (57) Abstract

The present invention relates to new pyrazoline derivatives having the general formula (I), as well as to their physiologically acceptable salts, to process in human/veterinary therapy and to pharmaceutical compositions containing them. The new compounds of the invention can be used in the pharmaceutical industry as intermediates and for the preparation of medicaments. In particular, they can be used for the preparation of medicaments used for the treatment of inflammation and other troubles associated to inflammation and other process mediated by cyclooxygenase-2, for example arthritis, pain treatment or fever treatment.

#### (57) Resumen

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolinas de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen. Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos. En particular se pueden utilizar para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de la inflamación y de otros trastornos asociados con la inflamación y otros procesos mediados por la ciclooxigenasa-2, por ejemplo la artritis, el tratamiento del dolor o tratamiento de la fiebre.

#### UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	· LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de	TM	Turkmenistán
BE	•	GR	Grecia		Macedonia	TR	Turquía
BF	Burkina Faso	HU	Hungria	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago
BG	Bulgaria	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
BJ	Benin	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BR	Brasil	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
BY	Belarús	IT	Italia	MX	México	UZ	Uzbekistán
CA	Canadá			NE	Níger	VN	Viet Nam
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Nomega	zw	Zimbabwe
Сн	Suiza	KG	Kirguistán	NZ	Nueva Zelandia		
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular	PL	Polonia		
СМ	Camerún		Democrática de Corea	PT	Portugal		
CN	China	KR	República de Corea	RO	Rumania		
CU	Cuba	KZ	Kazakstán	RU	Federación de Rusia		
CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	SD	Sudán		
DE	Alemania	LI	Liechtenstein	SE	Succia		
DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE SG			
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		
i							

# DERIVADOS DE PIRAZOLINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS

#### Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolinas, de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

10

5

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

**(i)** 

15

20

25

#### Antecedentes de la invención

Los agentes antiinflamatorios no esteroídicos (AINES) se clasifican tradicionalmente como antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos para el alivio sintomático de la inflamación, fiebre y dolor suave o moderado. Las principales indicaciones para estos fármacos son osteoartritis, artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones, así como para el tratamiento de inflamaciones asociadas a pequeñas heridas y como analgésicos de amplio uso. Los AINES son esencialmente inhibidores de las respuestas inflamatorias agudas, pero en los trastornos reumáticos tienen escaso efecto sobre los cambios degenerativos subyacentes producidos en los tejidos.

WO 99/62884 PCT/ES99/00156

2

El descubrimiento del principal mecanismo de acción de los AINES por inhibición de la ciclooxigenasa (COX) [J.R. Vane, Nature, 1971, 231, 232] proporcionó una explicación satisfactoria de sus acciones terapéuticas y estableció la importancia que tienen ciertas prostaglandinas como mediadores de la enfermedad inflamatoria [R.J. Flower, J.R. Vane, Biochem. Pharm., 1974, 23, 1439; J.R. Vane, R.M. Botting, Postgrad Med. J., 1990, 66(Suppl 4), S2]. La toxicidad gástrica de los clásicos AINES, al igual que sus efectos beneficiosos, se debe a la supresión de la síntesis de prostaglandinas vía inhibición de la enzima COX. Aunque se han seguido diversas estrategias (recubrimiento entérico para prevenir absorción en el estómago, administración parenteral, formulación de profármacos, etc.) para reducir las lesiones gastrointestinales ocasionadas por los AINES, ninguna de estas modificaciones ha proporcionado un impacto significativo en la incidencia de reacciones adversas graves tales como perforación o hemorragias.

10

15

20

25

30

descubrimiento de una prostaglandin-sintetasa inducida, denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2), distinta de la enzima constitutiva, denominada actualmente ciclooxigenasa-1 (COX-1) [J. Sirois, J.R. Richards, J. Biol. Chem., 1992, 267, 6382], ha renovado el interés en el desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios. La identificación de la isoforma COX-2 ha llevado a la hipótesis de que pueda ser responsable de la producción de prostaglandinas en los lugares donde se produce la inflamación. Por consiguiente, la inhibición selectiva de esta isoenzima reduciría la inflamación sin manifestar los efectos secundarios de toxicidad gástrica y renal. La isoenzima COX-1 se expresa constitutivamente en la mayor parte de los tejidos con la función de sintetizar prostaglandinas las cuales regulan la actividad normal de la célula. Por otra parte, la isoenzima COX-2 no está presente normalmente en las células pero en la inflamación crónica los niveles de proteina COX-2 incrementan en paralelo con la sobreproducción de prostaglandinas [J.R. Vane, R.M. Botting, Infalmm. Res., 1995, 44, 1]. Por tanto, un inhibidor selectivo de COX-2 tiene las mismas propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas que un

10

15

20

25

30

antiinflamatorio no esteroide convencional y además inhibe las contracciones uterinas inducidas por hormonas y presentan potenciales efectos anticancerígenos y efectos beneficiosos en la prevención del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte un inhibidor selectivo de COX-2 disminuye la potencial toxicidad gastrointestinal, reduce los potenciales efectos secundarios renales y disminuye los efectos de los tiempos de sangría.

Por análisis de difracción de rayos-X se ha determinado la estructura tridimensional de COX-1 [D. Picot, P.J. Loll, R.M. Garavito, Nature, 1994, 367, 243]. Tres de las hélices de la estructura conforman la entrada al canal de ciclooxigenasa y su inserción en la membrana permite que el ácido araquidónico acceda al sitio activo desde el interior de la bicapa. El sitio activo de la ciclooxigenasa es un largo canal hidrofóbico y los autores argumentan que los AINES inhiben la COX-1 al excluir el ácido araquidónico de la parte superior del canal. Recientemente [R.S. Service, Science, 1996, 273, 1660], se ha descrito la estructura tridimensional de COX-2, lo cual permite comparar similitudes y diferencias entre ambas isoformas y por consiguiente estudiar nuevos fármacos que inhiban selectivamente la COX-2. Las estructuras de COX-1 y COX-2 muestran que los sitios donde los agentes antiinflamatorios se unen con las enzimas son muy semejantes pero, como mínimo, existe la diferencia de un importante aminoácido. Una voluminosa isoleucina presente en el sitio activo de COX-1 es reemplazada por una valina en COX-2. La isoleucina bloquea la cavidad lateral que queda separada del centro de enlace principal de ambas isoenzimas. La cavidad bloqueada de COX-1 no impide la unión de los AINES clásicos, pero un inhibidor que necesite el punto de apoyo extra que proporciona la cavidad lateral se enlazará más fácilmente con COX-2 que con COX-1. Por consiguiente, un modelo de antiinflamatorios de nueva generación son los inhibidores ciclooxigenasa que tengan gran preferencia por la cavidad lateral de COX-

10

En la bibliografía química se han descrito derivados de heterociclos aromáticos nitrogenados de cinco miembros con actividad inhibidora de COX-2. Dentro de estos derivados de azoles se incluyen pirroles [W.W. Wilkerson, et al, J. Med. Chem., 1994, 37, 988; W.W. Wilkerson, et al, J. Med. Chem., 1995, 38, 3895; I.K. Khanna, et al, J. Med. Chem., 1997, 40, 1619], pirazoles [T.D. Penning, et al, J. Med. Chem., 1997, 40, 1347; K. Tsuji, et al, Chem. Pharm. Bull., 1997, 45, 987; K. Tsuji, et al, Chem. Pharm. Bull., 1997, 45, 1475], o imidazoles [Khanna, et al, J. Med. Chem., 1997, 40, 1634].

Nosotros hemos descubierto ahora que los nuevos compuestos derivados de pirazolinas de fórmula general (I) presentan unas interesantes propiedades biológicas y que los hacen especialmente útiles para su utilización en terapéutica humana y/o veterinaria. Los compuestos objeto de esta invención son útiles como agentes con actividad antiinflamatoria y en otras enfermedades en las que interviene la ciclooxigenasa-2, sin que presenten la toxicidad gástrica y renal de los clásicos AINES.

#### Descripción detallada de la invención

20

25

30

15

La presente invención proporciona nuevas pirazolinas que inhiben la enzima ciclooxigenasa-2, con aplicación en Medicina humana y/o veterinaria como antiinflamatorios y en otras enfermedades en las que interviene la ciclooxigenasa-2, y que presentan baja o nula toxicidad gástrica y renal, tratándose por tanto de antiinflamatorios con mejor perfil de seguridad. Los nuevos compuestos objeto de la presente invención son derivados de  $\Delta^2$ -pirazolinas, también conocidas como 4,5-dihidro-1H-pirazoles, tratándose por tanto de heterociclos nitrogenados no aromáticos. Por consiguiente los anillos de pirazolinas no son planos a diferencia de los azoles previamente descritos. Los compuestos objeto de la presente invención responden a la fórmula general (I)

10 (I)

en la cual

20

25

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o ciano,

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R<sub>6</sub> representa un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R<sub>5</sub> representa un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo.

Para el caso en el que R, representa un grupo metilo

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

30 R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub> , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, o trifluorometilo,

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

10

15

20

25

30

 $R_{\rm 5}$  representa un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que  $R_{\rm 5}$  representa un grupo metilsulfonilo o aminosulfonilo,

R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R₅ representa un grupo metilsulfonilo o aminosulfonilo, y

R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi.

Los nuevos compuestos de fórmula general (I) tienen un átomo de preparados asimétrico por lo tanto pueden ser carbono enantioméricamente puros o como racematos. Los racematos de los compuestos (I) pueden ser resueltos en sus isómeros ópticos por métodos convencionales, como por ejemplo separación mediante cromatografía de fase estacionaria quiral o por cristalización fraccionada de sus sales diastereoisómeras, las cuales pueden prepararse por reacción de los compuestos (I) con ácidos enantioméricamente puros. Asímismo, también pueden obtenerse por síntesis enantioselectiva utilizando precursores quirales enantioméricamente puros.

La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico, etc. y con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, p-toluensulfónico, metanosulfónico, canfosulfónico, etc.

Los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden utilizarse en mamíferos, incluido el hombre, como antiinflamatorios para el tratamiento de la inflamación y para el tratamiento de otros desórdenes asociados con la inflamación, tales como analgésicos para el tratamiento del dolor y migraña, o como antipiréticos en el tratamiento de la fiebre. Por ejemplo, los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden utilizarse en el tratamiento de la artritis, incluyendo pero no limitándolo al tratamiento de la artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritomatoso

10

15

20

sistémico, osteoartritis y artritis juvenil. Los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden utilizarse en el tratamiento del asma, bronquitis, transtornos menstruales, tendinitis, bursitis y diversos estados que afectan a la piel tales como psoriasis, eczema, quemaduras y dermatitis. Los nuevos derivados de fórmula general (I) también pueden utilizarse en el tratamiento de afecciones gastrointestinales tales como el síndrome de la inflamación del intestino, la enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del colon irritable y colitis ulcerosa.

Los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden prepararse, de acuerdo con la invención, según los métodos que se indican a continuación:

#### Método A

La obtención de los compuestos de fórmula general (I) se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula general (II)

en la cual R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y ácido carboxílico, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente para la fórmula general (I), con una fenilhidrazina de fórmula general (III) en forma de base o de sal

**(II)** 

15

20

(III)

en la cual  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el mismo significado descrito anteriormente para la fórmula general I.

La reacción se efectúa en presencia de un disolvente adecuado como, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, o mezclas de éstos u otros disolventes. La reacción transcurre en medio ácido, que puede ser orgánico como, por ejemplo, el ácido acético, o inorgánico como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, o una mezcla de ambos, o bien en un medio básico como, por ejemplo, piperidina, piperazina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico o etóxido sódico, o una mezcla de los mismos. El propio medio ácido o básico puede actuar también como disolvente. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente y los tiempos de reacción están comprendidos entre varias horas y varios días.

#### METODO B

25

30

La obtención de los compuestos de fórmula general (I), en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente, tiene lugar por reacción de un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo de ácido carboxílico (COOH) y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente, con un reactivo adecuado para la formación del cloruro de ácido como, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y posterior

10

15

20

25

30

reacción para su esterificación con un alcohol alifático de 1 a 4 átomos de carbono en presencia de una base orgánica, tal como la trietilamina o piridina, o bien por reacción directa del ácido carboxílico con el correspondiente alcohol anhidro saturado con ácido clorhídrico gas. La reacción se efectúa en el seno del propio reactivo como disolvente o en el seno de otros disolventes adecuados como, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico o dimetoxietano. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente y los tiempos de reacción están comprendicos entre diez minutos y 24 horas.

#### METODO C

La obtención de los compuestos de fórmula general (I), en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo carboxamida y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente, se efectúa por reacción de un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo ácido carboxílico y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente, con un reactivo adecuado para la formación del correspondiente cloruro de ácido como, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y posterior reacción con amoniaco, que puede estar en forma de solución acuosa concentrada o disuelto en un disolvente adecuado. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico o dimetoxietano. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente y los tiempos de reacción están comprendidos entre 1 y 24 horas.

#### METODO D

La obtención de los compuestos de fórmula general (I), en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo ciano y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente, se efectúa por reacción de un

compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo carboxamida y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente, con un reactivo adecuado como, por ejemplo, el complejo dimetilformamida-cloruro de tionilo o cloruro de metanosulfonilo. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, dimetilformamida o piridina. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente y los tiempos de reacción están comprendidos entre quince minutos y 24 horas.

#### 10 METODO E

Los compuestos de fórmula general (II), intermedios para la obtención de los compuestos de fórmula general (I), son comerciales o se pueden obtener mediante diferentes métodos conocidos entre los que se encuentran:

15

20

5

#### METODO E-1

La obtención de los compuestos de fórmula general (II), en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo mono- di- o trifluorometilo, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente para los compuestos de fórmula general (I), se efectúa por reacción de un benzaldehido de fórmula general (IV)

25

(IV)

en la cual R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente para la fórmula general (I), con cloruro de N-fenil(mono, di o trifluoro)acetimidoilo en presencia de un fosfonato de dialquilo, tal como fosfonato de dietilmetilo, y una base orgánica fuerte, tal como LDA (diisopropilamiduro de litio), o por reacción de Wittig con mono-, di- o trifluoroacetilmetilentrifenilfosforano y una base tal como carbonato sódico o carbonato potásico. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo o benceno, o un éter tal como tetrahidrofurano, éter etílico, dimetoxietano o dioxano. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre -70°C y la temperatura de reflujo del disolvente, y los tiempos de reacción están comprendicos entre quince minutos y veinte horas.

METODO E-2 La obtención de los compuestos de fórmula general (II), en la cual  $R_1$  representa un grupo metilo o trifluorometilo,  $R_2$  representa un grupo metilo y  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado indicado anteriormente para los compuestos de fórmula general (I), se efectúa por reacción de un compuesto de fórmula general (V)

10

15

20

25

**(V)** 

en la cual R<sub>2</sub> representa un grupo metilo y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente para los compuestos de fórmula general (I), con anhídrido mono-, di- o trifluoroacético en presencia del complejo sulfuro de dimetilo-trifluoruro de boro. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono o éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico o dimetoxietano. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre -70°C y la temperatura de reflujo del disolvente, y los tiempos de reacción están comprendidos entre veinte minutos y veinte horas.

#### METODO E-3

La obtención de los compuestos de fórmula general (II), en la cual  $R_1$  representa un grupo metilo o trifluorometilo,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado indicado anteriormente para los compuestos de fórmula general (I), se lleva a cabo por diferentes procedimientos entre los cuales se encuentran, por ejemplo, la reacción de Claisen-Schmidt entre un benzaldehido de fórmula general (IV) y acetona o 1,1,1,-trifluoroacetona en presencia de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico o bien ácido acético y piperidina; reacción de Wittig-Horner entre un benzaldehido de fórmula general (IV) y un fosfonato de 2-oxo-alquilo en presencia de una solución acuosa de una base como, por ejemplo, carbonato potásico o bicarbonato potásico; la reacción de un benzaldehido de fórmula general (IV) con  $\alpha$ , $\alpha$ -bis(trimetilsilil)-t-butilcetimina en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, dibromuro de zinc o por reacción de un compuesto de fórmula general (VI)

15

25

30

(VI)

en la cual R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado descrito anteriormente 10 para la fórmula general (I), con trimetilaluminio en presencia de tricloruro de aluminio.

La reacción se efectúa en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, un alcohol tal como metanol o etanol, un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano, un éter tal como tetrahidrofurano, éter etílico, dioxano o dimetoxietano, agua o una mezcla de los mismos. La temperatura de la reacción puede oscilar desde -60°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente y los tiempos de reacción pueden oscilar desde dos horas hasta varios días.

#### 20 <u>METODO E-4</u>

La obtención de los compuestos de fórmula general (II), en la cual R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan un átomo de hidrógeno y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente para los compuestos de fórmula general (I), se lleva a cabo por diferentes procedimientos entre los cuales se encuentran, por ejemplo, reacción de Wittig-Horner con un benzaldehido de fórmula general IV y posterior reducción del ester α,β-insaturado obtenido con un hidruro metálico tal como hidruro de diisobutilaluminio (Dibal); por reacción de un benzaldehido de fórmula general IV con α,α-bis(trimetilsilil)-t-butilacetaldimina en presencia de un ácido de Lewis tal como dibromuro de zinc o por condensación de un benzaldehido de fórmula general IV con acetaldehido en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico.

### **HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)**

10

15

20

25

30

#### METODO F

La obtención de los compuestos de fórmula general (I), en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el mismo significado indicado anteriormente y  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que  $R_6$  representa un grupo acetilaminosulfonilo, o bien  $R_6$  representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que  $R_5$  representa un grupo acetilaminosulfonilo,

se efectúa por reacción de un compuesto de fórmula general (I) en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el mismo significado indicado anteriormente y  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que  $R_6$  representa un grupo aminosulfonilo, o bien  $R_6$  representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que  $R_5$  representa un grupo aminosulfonilo,

con un reactivo adecuado como, por ejemplo, cloruro de acetilo o anhídrido acético. La reacción se efectúa en ausencia de disolvente o en el seno de un disolvente adecuado como, por ejemplo, dimetilformamida o piridina. Las temperaturas más adecuadas oscilan entre 0°C y la temperatura de reflujo y los tiempos de reacción están comprendidos entre quince minutos y 24 horas.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales fisiológicamente aceptables. La invención también se refiere al empleo de un compuesto de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente aceptables en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la inflamación y/o para el tratamiento de otros trastornos asociados con la inflamación. En los ejemplos siguientes se indica la preparación de nuevos

compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también algunas formas de empleo típicas para los diferentes campos de aplicación, así como fórmulas galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención. Los ejemplos que se indican a continuación, dados a simple título de ilustración, no deben de ningún modo limitar la extensión de la invención.

<u>Ejemplo 1 (entrada 1 de las Tablas)</u>.- 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol

10

5

15

Preparación de (*E*)-1,1,1-trifluoro-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (Método E-1)

20

25

30

En un matraz con atmósfera seca inerte se introducen 15 ml de THF anhidro y se enfría a -70°C. Se añade solución de LDA 2M en THF-hexano (5 ml, 10 mmoles) y fosfonato de dietilmetilo (0,75 ml, 5 mmoles) disuelto en 5 ml de THF y se agita durante 30 minutos. A continuación se adiciona, gota a gota, cloruro de N-feniltrifluoroacetimidoilo (1,04 g, 5 mmoles) (preparado según Tamura, K.; Mizukami, H. et al.; J. Org. Chem., 1993, 58, 32-35) y se continúa la agitación en las mismas condiciones durante 1 hora. Se añade p-tolualdehido (0,6 g, 5 mmoles), se quita el baño frío y se deja agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añaden 10 ml de HCl 2N y se continúa agitando durante 4 horas. Se elimina el THF al rotavapor, se extrae con éter etílico (3x20 ml) y la reunión de los extractos orgánicos se lava con solución de bicarbonato sódico 5% y con solución saturada de cloruro sódico hasta tener pH≈6. Se seca con sulfato sódico

15

25

anhidro y se evapora. El aceite crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice a presión (eluyente: AcOEt-Eter de petróleo 1:9) obteniéndose la (*E*)- 1,1,1-trifluoro-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (0,8 g, rendimiento: 75%) en forma de aceite claro.

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 1715, 1601, 1201, 1183, 1145, 1056, 811, 703

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,4 (s, 3H); 6,97 (d, J=18Hz, 1H); 7,25 (d, J=9Hz, 2H); 7,54 (d, J=9Hz, 2H); 7,95 (d, J=18Hz, 1H).

Cromatografía de capa fina (CCF) (Eter de petróleo): Rf=0,16

10 Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (METODO A)

Una solución de clorhidrato de 4-(aminosulfonil)fenilhidrazina (0,82 g, 3,69 mmoles) y (*E*)-1,1,1-trifluoro-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (0,79 g, 3,69 mmoles) en 15 ml de ácido acético se refluye durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría, se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La solución orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad a vacío. El crudo así obtenido se cristaliza de EtOH-Eter de petróleo y se obtiene 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (0,65 g, rendimiento:

20 45%). p.f. = 140-3°C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,34 (s, 3H); 2,99-3,06 (dd, J=6,9 y 14 Hz; 1H); 3,66-3,73 (dd, J=12,6 y 14 Hz, 1H); 4,69 (s ancho, 2H); 5,38-5,45 (dd, J=6,9 y 12,6 Hz, 1H); 7,04-7,11 (2d, J=8,1 y 9,3 Hz, 4H); 7,17 (d, J=8,1 Hz, 2H); 7,70 (d, J=9,3 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 20,9; 41,2; 64,5; 113,4; 120,5 (q, J=268 Hz); 125,3; 127,6; 130,1; 133,2; 136,7; 138,3; 138,8 (q, J=38 Hz); 146,0. CCF (AcOEt): Rf=0,89

30 <u>Ejemplo 2. (entrada 2 de las Tablas)</u>1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-5-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol

10

15

Preparación de (E)-1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-3-buten-2-ona (METODO A una solución de sulfuro de dimetilo-trifluoruro de boro (3,9 g, E-2) 30 mmoles) en 75 ml de diclorometano enfriada a -60°C se le añade muy lentamente anhídrido trifluoroacético (6,3 g, 30 mmoles). Se agita durante 10 minutos y se le adiciona lentamente una solución de α-metilestireno (3.54 g, 30 mmoles) en 15 ml de diclorometano, manteniendo la temperatura a -60°C. A continuación se deja subir la temperatura hasta -50°C, se mantiene durante 15 minutos, se deja subir a continuación hasta 0°C y se agita en estas condiciones durante 30 minutos. Se añaden 50 ml de éter etílico y 50 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico 10%. Se separan las fases y se lava la fase acuosa con más éter. La reunión de las fases etéreas se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad en el rotavapor. El crudo así obtenido se purifica mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice a presión eluyendo con éter de petróleo. Se recuperan 2,0 g (51%) de αmetilestireno de partida no reaccionado y 2,35 g de (E)-1,1,1-trifluoro-4fenil-3-buten-2-ona (rendimiento: 75%) en forma de aceite incoloro.

20 IR (película, cm<sup>-1</sup>): 1709, 1596, 1204, 1142, 1072.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,71 (s, 3H); 6,8 (s, 1H); 7,45 (m, 3H); 7,6 (m, 2H).

Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-5-metil-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol (METODO A)

25 En un matraz con atmósfera inerte se disuelve (*E*)-1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(4-metilfenil)-3-buten-2-ona (1,75 g, 8,2 mmoles), clorhidrato de 4-

(aminosulfonil)fenilhidrazina (2 g, 9 mmoles) y piperidina (0,85 g, 10 mmoles) en 100 ml de etanol y se calienta a reflujo durante 5,5 horas. Se enfría, se elimina el solvente al rotavapor, se añade agua al residuo y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice a presión, eluyendo con AcOEt-Eter de petróleo (4:6) y se obtiene 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-5-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol en forma de sólido blanco (1,46 g, rendimiento: 47%) con un p.f.=60-6°C

10 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,6 (s, 3H); 2,8 (m,1H); 3,1 (m, 1H); 4,5 (s ancho, 2H); 7,2 (m, 3H); 7,4-7,55 (m, 4H); 7,7 (d, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 27,6; 54,2; 63,1; 114,6; 124,0 (q, J=268 Hz); 125,6; 127,4; 127,8; 129,1; 131,0; 142,0 (q, J=38 Hz); 142,6; 147,5.

15

5

<u>Ejemplo 3 (entrada 3 de las Tablas)</u>.- 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol

20

25

30

Preparación de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona (Método E-3)

En un matraz se disuelve 2,4-difluorobenzaldehido (20 g, 0,14 moles), ácido acético glacial (12,2 g, 0,2 moles) y piperidina (12,2 g, 0,14 moles) en THF (300 ml). Se enfría la solución a 5-10°C y se burbujea en su interior CF<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (8 g, 0,07 moles). Se separa el baño frio, se aumenta la temperatura hasta temperatura ambiente y se mantiene en agitación, a

15

20

30

esta temperatura, durante 1,5 horas. Se adiciona de nuevo CF<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (5 g, 0,045 moles) y se deja en agitación 1,5 horas. Se añaden nuevamente 5 g y se agita durante 1,5 horas, y así sucesivamente hasta la adición total de 35 g (0,31 moles) de CF<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>. Se añade una solución de cloruro amónico al 20% (50 ml) y se elimina el disolvente a presión reducida. Se añaden 50 ml de agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 5%, agua y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra y se evapora. El crudo resultante se destila, obteniéndose 18,1 g de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona de p.f. 50-1°C.

10 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1717, 1602, 1583, 1277, 1146, 1059, 706

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,9 (m, 2H); 7,05 (d, J=16 Hz, 1H); 7,6 (m, 1H); 8,0 (d, J=16 Hz, 1H).

Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (METODO A)

Una solución de clorhidrato de 4-(aminosulfonil)fenilhidrazina (47,8 g, 0,21 moles) y (*E*)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona (53,1 g del 95%, 0,21 moles) en 315 ml de ácido acético se refluye durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría, se vierte sobre agua y se filtra. Se lava con tolueno y el producto crudo así obtenido se cristaliza de isopropanol. Se obtiene 46,2 g. Las aguas madres de cristalización, una vez concentradas proporcionan otros 12,6 g de producto. En total se obtienen 58,8 g (68%) de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol de p.f. 160-2°C.

25 También se puede proceder de la siguiente manera:

En un matraz con atmósfera inerte se disuelve etóxido sódico (0,53 g, 7,72 mmoles) en 45 ml de etanol. Se añade 1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona (preparada según el método E-1) (0,913 g, 3,86 mmoles) y clorhidrato de 4-(aminosulfonil)fenilhidrazina (0,87 g, 3,87 mmoles) y se refluye durante 16 horas. Se enfría, se evapora a sequedad, se añade agua fría, se acidifica con ácido acético y se filtra el sólido precipitado. Este sólido se redisuelve en éter, se trata con C activo, se filtra

y se elimina el disolvente en el rotavapor. El residuo resultante se cristaliza de éter etílico-éter de petróleo (50:50) y se obtiene 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (1,02 g, rendimiento: 65%) en forma de sólido con p.f.= 160-2°C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,0 (dd, J=6,3 y 11,4 Hz, 1H); 3,80 (dd, J=11,4 y 12,6 Hz, 1H); 4,79 (s ancho, 2H); 5,70 (dd, J=6,3 y 12,6 Hz, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7,01-7,09 (m, 3H); 7,74 (d, J=8,7 Hz, 2H).

10

5

<u>Ejemplo 4 (entrada 4 de las Tablas)</u>.- 4,5-dihidro-1-(4-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (METODO A)

15

20

25

En un matraz con atmósfera inerte se disuelve (*E*)-1,1,1-trifluoro-4-(4-metilsulfonilfenil)-3-buten-2-ona (preparada según el método E-1) (1,83 g, 6,58 mmoles) y clorhidrato de 4-metilfenilhidrazina (1,04 g, 6,58 mmoles) en 50 ml de etanol, se añaden unas gotas de ácido clorhídrico y se refluye en atmósfera inerte durante 4 días. Se enfría y cristaliza el producto. Se filtra y se recristaliza de etanol. Se obtiene 4,5-dihidro-1-(4-metilfenil]-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (0,8 g, rendimiento: 32%) en forma de sólido de p.f.= 140-3°C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,2 (s, 3H); 2,9(dd, J=7,8, 17,1 Hz, 1H); 3,05(s, 3H); 3,7(dd, J=12,9, 17,1 Hz, 1H); 5,45(dd, J=7,8, 12,9 Hz, 1H); 6,8(d, J=8,4 Hz, 2H); 7(d, J=8,4 Hz, 2H); 7,45(d, J=8,4 Hz, 2H); 7,9(d, J=8,4 Hz, 2H)

#### **HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)**

<u>Ejemplo 5 (entrada 39 de las Tablas)</u>.- 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (METODO B)

10

15

5

Se disuelve ácido 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)1*H*- pirazol-3-carboxílico (6,9 g, 19,3 mmoles) y cloruro de tionilo (3,5 ml,
48 mmoles) en 50 ml de tetrahidrofurano y se agita a temperatura
ambiente durante 16 horas. Se evapora a sequedad al rotavapor y el
cloruro de ácido crudo así obtenido se disuelve en 150 ml de metanol en
un matraz con atmósfera inerte, se le añade 8 ml (58 mmoles) de
trietilamina y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade
agua, se filtra el sólido y se lava con abundante agua y con metanol. Se
obtiene así el éster metilico deseado (5,8 g, rendimiento: 82%) en forma
de sólido color crema que tiene p.f.=155-160°C.

20

IR( KBr, cm<sup>-1</sup>): 1741, 1561, 1260, 1226, 1135, 1089

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,3(s, 3H); 3(s, 3H); 3,1(dd,J=6, 18,3Hz, 1H); 3,75(dd, J=12,6, 18,3Hz, 1H); 5,4(dd, J=6, 12,6Hz, 1H); 7-7,25(m, 6H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)

25

<u>Ejemplo 6 (entrada 41 de las Tablas)</u>.- Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (METODO C)

10

15

20

Se disuelve ácido 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (3,7 g, 10,3 mmoles) y cloruro de tionilo (3 g, 25,8 mmoles) en 70 ml de tetrahidrofurano y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora a sequedad al rotavapor y el cloruro de ácido crudo así obtenido se disuelve en 30 ml de metanol en un balón con atmósfera inerte, se enfría a 0°C y se le añade 9 ml de solución de hidróxido amónico concentrado disueltos en 20 ml de THF. A continuación se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se elimina el disolvente al rotavapor. Se adiciona agua al residuo y se extrae con acetato de etilo, que se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo crudo así obtenido se cristaliza de acetato de etilo-éter de petróleo y se obtienen 2,6 g (rendimiento: 72%) del compuesto deseado con p.f.=210-5°C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3450, 3337, 1656, 1596, 1345, 1141

<sup>1</sup>H-RMN ( $d_4$ -CH<sub>3</sub>OH):  $\delta$  2,4(s,3H); 3,05(dd, J=6, 17,7Hz, 1H); 3,8(dd,

J=12,9, 17,7Hz, 1H); 5,6(dd, J=6, 12,9Hz, 1H); 7,2-7,3(m, 6H); 7,75(d,

25 J=8,7Hz, 2H)

<u>Ejemplo 7 (entrada 43 de las Tablas</u>).- Preparación de 3-ciano-4,5-dihidro-5-(4-metil fenil)-1-(4-metil sulfonilfenil)-1*H*-pirazol (METODO D)

10

15

En un matraz con atmósfera inerte se colocan 6,3 ml de DMF anhidra, se enfría a 0°C y se le añade lentamente 2,1 ml de cloruro de tionilo. Se agita durante 2 horas en las mismas condiciones. Se añade una solución de 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (3,8 g, 10,6 mmoles) en 30 ml de DMF y se agita durante 5 horas a 0°C y, a continuación, 16 horas a temperatura ambiente. Se vierte sobre hielo y se filtra el sólido precipitado. Se obtienen 3,35 g (rendimiento: 93%) del producto crudo que se cristaliza de acetato de etilo dando un sólido amarillo con un p.f.=162-4°C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2220, 1593, 1500, 1389, 1296, 1143

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,3(s, 3H); 3-3,1(s+dd, 4H); 3,75(dd, J=12,6, 18Hz, 1H); 5,5(dd, J=6,3, 12,6Hz, 1H); 7-7,2(m, 6H); 7,7(d, J=8,7Hz, 2H)

20

<u>Ejemplo 8 (entrada 64 de las Tablas</u>).- 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (METODO F)

Se calienta a reflujo durante 2 horas 0,58 g (1,43 mmoles) de 1-(4-25 aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol

15

20

y 2 ml de cloruro de acetilo. Se enfría, se evapora a sequedad a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en AcOEt, se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se obtiene 0,49 g (76%) de 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol en forma de sólido blanco con p.f.=172-4°C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3302, 1723, 1593, 1506, 1337, 1165

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,0 (s, 3H); 3,0 (dd, J=6,6, 18,0Hz, 1H); 3,8(dd, J=12,9, 18,0Hz, 1H); 5,7(dd, J=6,6, 12,9Hz, 1H); 6,9 (m, 2H); 7,05 (m+d, 3H); 7,85

10 (d, J=8,7Hz, 2H); 8,1 (s, 1H)

Ejemplos 9 y 10 (entradas 75 y 76 de las Tablas).- (+)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol y (-)-1-(4-amino sulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol

La mezcla racémica ( $\pm$ )-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol se resuelve en sus enantiómeros por cromatografía líquida de alta resolución utilizando una columna CHIRALPAK AS de  $10\mu$  de tamaño de partícula y dimensiones de  $25\times 2$  cm (Daicel), fase móvil 0,1% de dietilamina en metanol y flujo de 8 ml/min. Con un tiempo de retención de 7,4 minutos se obtiene (+)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol como un sólido blanco de p.f.: 173-4°C; pureza enantiomérica 99,9 %;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+183,9 (c=1 CH<sub>3</sub>OH). Con un tiempo de retención de 9,2 minutos se obtiene (-)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol como un sólido blanco de p.f.: 173-4°C; pureza enantiomérica >99,9%; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-189,4 (c=1 CH<sub>3</sub>OH).

Por el mismo procedimiento se obtienen los ejemplos correspondientes a las entradas 77 y 78 de las tablas

En la Tabla 1 se muestran algunos ejemplos que responden a la fórmula general (I) y en la Tabla 2 se indican los datos para la identificación de estos compuestos. Los ejemplos 1-36, 44-63 y 65-74 se han preparado según el método A, los ejemplos 37-39 según el método B, los ejemplos 40-42 según el método C, el ejemplo 64 según el método F y los compuestos enantiómericamente puros 75-78 por resolución de su mezcla racémica.

15

10

Tabla 1

20

Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R₃	R₄	R₅	$R_6$	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>
1	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
2	CF₃	CH <sub>3</sub>	Η	H	Н	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
3	CF <sub>3</sub>	Н	F	Н	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	T	Н
4	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH₃	Ι	Η
5	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	Н	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Η	Н

			<del></del>					
6	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	Н	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	H
7	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	Н
8	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
9	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	F	SO₂CH₃	Н	Н
10	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO₂CH₃	F	Н	Н
11	CF <sub>3</sub>	Н	Н	F	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Η
12	CF <sub>3</sub>	Н	CI	Н	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	Н
13	CF <sub>3</sub>	Н	CI	Н	CI	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
14	CF <sub>3</sub>	Н	CH₃	Н	Н	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
15	CF <sub>3</sub>	Н	H	CH <sub>3</sub>	Н	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
16	CF <sub>3</sub>	Н	F	Н	Н	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
17	CF <sub>3</sub>	Н	F	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н
18	CF <sub>3</sub>	Н	Н	F	Н	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
19	CF₃	Н	Н	F	Н	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	Н
20	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
21	CF <sub>3</sub>	Н	Н	CI	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
22	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	OCF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
23	CF <sub>3</sub>	Н	F	F	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
24	CF <sub>3</sub>	Н	CH₃	Н	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
25	CF <sub>3</sub>	Н	Н	F	F	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	Н
26	CH <sub>3</sub>	Н	Н	Н	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
27	CH <sub>3</sub>	Н	Н	Н	F	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	H
28	CH <sub>3</sub>	Н	Н	Н	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
29	CH₃	Η	Н	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	Н
30	CH <sub>3</sub>	Н	Н	Н	CF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
31	Н	Н	Н	Н	Н	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
32	Н	Н	Н	Н	Н	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	Н
33	CH <sub>3</sub>	Н	Н	Н	CF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	Н
34	CO₂H	Н	Н	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
35	CO₂H	Н	H	Н	Н	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	H
36	CO₂H	Н	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	Н
37	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	Н	Н	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н

38	CO₂CH₃	Н	Н	Н	Н	SO₂NH₂	Н	Н
39	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Н	Н	Н	CH₃	SO₂CH₃	Н	Н
40	CONH <sub>2</sub>	Н	Н	Н	Н	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Η
41	CONH <sub>2</sub>	Н	Н	Н	CH₃	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
42	CONH <sub>2</sub>	Н	Τ	Н	CH₃	SO₂CH₃	Н	Η
43	CN	Н	Н	Н	CH₃	SO₂CH₃	Н	Н
44	CF <sub>3</sub>	Η	Н	CH <sub>3</sub> .	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
45	CF <sub>3</sub>	Н	Н	CH <sub>3</sub>	OCH₃	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
46	CF <sub>3</sub>	Н	Н	F	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Н
47	CF₃	Н	F	Н	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н

Tabla 1 (continuación)

48	CF <sub>3</sub>	Н	OCH <sub>3</sub>	Н	OCH₃	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
49	CF <sub>3</sub>	Н	OCH <sub>3</sub>	Н	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	. Н	Н
50	CHF <sub>2</sub>	Н	CH₃	Н	CH₃	SO₂NH₂	Н	Н
51	CF <sub>3</sub>	Н	F	F	F	SO₂NH₂	Н	Н
52	CF <sub>3</sub>	Н	CI	Н	F	SO₂NH₂	Н	Н
53	CF <sub>3</sub>	Н	F	Н	CF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
54	CF <sub>3</sub>	Н	CF₃	Н	CF <sub>3</sub>	SO₂NH₂	H	Н
55	CF <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	F	Н	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Ι	Н
56	CF <sub>3</sub>	Н	CH₃	Н	OCH₃	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Н
57	CHF <sub>2</sub>	Н	F	Н	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
58	CF <sub>3</sub>	Н	CF <sub>3</sub>	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
59	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO₂CH₃	F	Н	F
60	CF <sub>3</sub>	Н	CI	Н	Н	SO₂NH₂	Н	Н
61	CF <sub>3</sub>	Н	F	Н	Cl	SO₂NH₂	Н	Н
62	CF <sub>3</sub>	Н	CH₃	Н	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Н	Н
63	CF <sub>3</sub>	Н	F	Н	CH₃	SO₂NH₂	Н	Н
64	CF₃	Н	F	Н	F	SO₂NHAc	Н	Н
65	CF₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	CI	Н	Н
66	CF₃	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н	Н
67	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н	F
68	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CI	Н	CH₃
69	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	F	Н
70	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	CH <sub>3</sub>	Н
71	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Н	CH <sub>3</sub>
72	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н	CI
73	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н	CH <sub>3</sub>
74	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO₂CH₃	CI	Н	CI

Tabla 1 (continuación)

Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R₃	R₄	R₅	R <sub>6</sub> .	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	Pureza Enantio- mérica %	Rotación Específica $\left[\alpha\right]_{D}$
75	CF <sub>3</sub>	Н	F	Н	F	SO₂NH₂	Н	Н	>99	+183,9 (c=1 ; CH <sub>3</sub> OH)
76	CF <sub>3</sub>	Н	F	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Η	Η	>99	-189,4 (c=1 ; CH₃OH)
77	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H.	H	>99	+181,2 (c=1 ; CH₃OH)
78	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	Н	Н	>99	-183,4 (c=1 ; CH₃OH)
79	CF <sub>3</sub>	Н	Н	Н	SO₂CH₃	Н	Н	CF₃		

Tabla 2

Ejem	p.f.	IR (KBr)	'H-RMN (CDCI <sub>3</sub> )
plo	.c	cm <sup>-1</sup>	δ ppm
1	140-3	3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097	2,34(s,3H); 3(dd, J=6,9, 14Hz,1H); 3,7(dd, J=12,6, 14Hz,1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd, J=6,9, 12,6Hz,1H); 7,1(2d, J=8,1, 9,3Hz,4H); 7,2(d,J=8,1Hz,2H); 7,7(d,J=9,3Hz,2H)
2	60-6	3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703	1,6(s,3H); 2,8(m,1H); 3,1(m,1H); 4,5(s ancho, 2H); 7,2(m, 3H); 7,4-7,55(m, 4H); 7,7(d,2H)
3	160-2	3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067	3(dd,J=6,3, 11,4Hz,1H); 3,8(dd,J=11,4, 12,6Hz, 1H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
4	140-3	1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774	2,2(s,3H); 2,9(dd,J=7,8, 17,1Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,9, 17,1Hz,1H); 5,45(dd,J=7,8, 12,9Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 7(d,J=8,4Hz, 2H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,9(d,J=8,4Hz,2H)
5	156-7	3350,3269,1596,1315 1188, 1142,1101	3,04(dd, J=6,6, 18Hz,1H); 3,7(dd, J=12,9, 18 Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,45(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 7,0(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=6,6Hz,2H); 7,3(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
6	137-40	1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771	3,0(s,3H); 3,06(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,75(dd, J=12,8, 18,1H); 5,45(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,2(d,J=7,8Hz,2H); 7,4(m,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
7	115-19	1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775	2,3(s,3H); 3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 19Hz,1H) 3,7(dd,J=12,6, 19,1H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6 Hz,1H); 7,1(2d,J=8,1, 8,7Hz,4H); 7,2(d,J=8,1 Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
8	154-6	3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740	3,0(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz, 1H); 4,8(s,2H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,1(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
9	121-22	1592, 1509, 1148, 1120, 774	3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 17,4Hz,1H); 3,7(dd, J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=6,6 y 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
10	103-5	1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827	2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J= 12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4 Hz,2H)
11	153-5	3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066	3(dd,J=6,9 y 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18Hz, 1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m, 1H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
12	198- 200	1596, 1320, 1303, 1138, 775	2,9-3,0(dd+s,4H); 3,85(dd,J=12,6, 18,3Hz, 1H) 5,8(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,0(2d,J=9Hz, 3H); 7,2(d,J=9Hz,1H); 7,5(s,1H); 7,8(d,J=9Hz,2H)
13	143-5	3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825	2,95(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,8(dd,J=12,3, 18,3Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,8(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 7,0(2d,3H); 7,2(d,J=8,7Hz,1H); 7,5(s,1H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H)

14	124-6	3370, 3240, 1595,	(d <sub>6</sub> -DMSO), 2,4(s,3H);2,9(dd,J=6,3, 18Hz,1H);
'~	124-0	•	3,9(dd,J=13,2, 18Hz,1H); 5,9(dd,J=6,3, 13,2Hz
		1331, 1154, 1103	1H); 6,8(s ancho,1H); 7,0(d,J=9Hz,2H); 7,1
	1		(m,3H); 7,2(t,1H); 7,25(d,1H); 7,6(d,J=9Hz,2H)
15	125-8	3370, 3265, 1595,	(d <sub>6</sub> -DMSO), 2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz, 1H)
'	125-0	1329, 1158, 1066	3,9(dd,J=12,6, 18,3Hz,1H); 5,7(dd,J=6,3,
	].	1329, 1136, 1000	12,6Hz,1H); 7-7,15(m,5H); 7,25(t,1H);
			7,6(d,J=9Hz,2H)
16	166-8	3330, 3239, 1597,	3,05(dd,J=6,3, 17,7Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,
'	1000	1334, 1122, 769	17,7Hz,1H); 5,7(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 7-
		1334, 1122, 709	7,2(m,5H); 7,3(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
17	117-	1594, 1304, 1150,	3(s,3H);3,05(dd,J=6,6, 17,1Hz,1H); 3,8(dd,J=
1	121	1119, 776	12,9, 17,1Hz,1H); 5,75(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H);
		1110,710	7-7,2(m,5H); 7,3(m,1H); 7.75(d,J=9Hz,2H)
18	132-3	3323, 3249, 1596,	3(dd,J=7,2, 16,8Hz,1H); 3,75(dd,J=12,9,
İ		1323, 1179, 1131,	16,8Hz,1H); 4,8(s ancho,2H); 5,4(dd,J=7,2,
1		741	12,9Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,1H); 7,05(m,4H);
			7,4(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
19	149-	1593, 1296, 1144,	3(s+dd,4H); 3,75(dd,J=12,6, 13,8Hz,1H);
	151	965, 789	5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz,1H); 6,9-7,1(m,5H);
	<u> </u>		7,4(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
20	125-8	3336, 3254, 1593,	3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,7(s+dd,4H); 4,75(s
	]	1329, 1156, 1112,	ancho,2H); 5,4(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H);
1		834	6,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,05(d,J=8,4Hz,2H);
-	174 0	2070 2020 4502	7,1(d,J=8,4Hz,2H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H) 3(dd,J=6,9, 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,6,
21	171-3	3376, 3239, 1593,	18,3Hz,1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9,
1	]	1500, 1328, 1153	12,6Hz,1H); 7-7,2(m,4H); 7,3(m,1H);
	1 1		7,7(d,J=8,7Hz,2H)
22	134-7	3386, 3265, 1595,	(d <sub>6</sub> -DMSO): 3(dd,J=6, 18,3Hz,1H);
~~	154-7		3,9(dd,J=12,9, 18,3Hz,1H); 5,9(dd,J=6,
	]	1259, 1159	12,9Hz,1H); 7,05(d,J=8,7Hz,2H); 7,1(s
			ancho,2H); 7,4(s,4H); 7,6(d,J=8,7Hz,2H)
23	152-4	3334, 3237, 1595,	3,05(dd,J=6,6, 18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9,
		1331, 1128, 831	18,6Hz,1H); 4,7(s ancho, 2H); 5,7(dd,J=6,6,
1	1	1001, 1120, 001	12,9Hz,1H); 6,8(m,1H); 7-7,2(m, 4H);
	1		7,7(d,J=7,8Hz, 2H)
24	158-	3361, 3270, 1593,	2,3(s,3H); 2,4(s,3H); 2,9(dd,J=6,9, 17,7Hz,1H);
	160	1325, 1168, 1140,	3,8(dd, J=12,9, 17,7Hz,1H); 4,7(s ancho, 2H);
		821	5,6(dd,J=6,9, 12,9Hz,1H); 6,8-7,0(m, 4H);
	1		7,1(s,1H); 7,7(d,J=8,4Hz,2H)
25	132-5	1595, 1325, 1281,	3(s+dd, 4H); 3,8(dd,J=6,6, 18Hz,1H);
	1	1135, 774	5,45(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 6,9-7,05(m, 4H);
<del> </del>			7,2(m,1H); 7,75(d,J=9Hz,2H)
26	206-8	3329, 3215, 1593,	(d <sub>6</sub> -DMSO): 2(s,3H); 2,65(dd,J=5,6, 20Hz,1H);
		1509, 1333, 1155,	3,55(dd,J=12,6, 20Hz,1H); 5,35(dd,J=5,6,
		817	12,6Hz,1H); 6,8(d,J=8,4Hz,2H); 6,95(s,2H);
07	400.0	4500 4500 4000	7,1-7,25(m,4H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H) 2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 2,95(s,3H);
27	120-3	1590, 1508, 1293,	3,5(dd,J=12, 18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6,
		1141	12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H);
}			7,2(m,2H); 7,6(d,J=9Hz,2H)
			1,2(111,211), 1,0(0,0-3112,211)

20	105.7	2200 2240 4504	(d <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 2(s,3H); 2,2(s,3H); 2,6(dd,J=5,4,
28	195-7	3300, 3210, 1594,	17,7Hz,1H); 3,5(dd,J=11,7, 17,7Hz,1H);
		1509, 1330, 1157	5,3(dd,J=5,4, 11,7Hz,1H); 6.8(d,J=8,7Hz,2H);
Ì	Į		6,9(s,2H); 7,1(m,4H); 7,5(d,J=8,7Hz,2H)
20	113-7	1500 1500 1209	2,1(s,3H); 2,3(s,3H); 2,7(dd,J=6,3, 20Hz,1H);
29	113-7	1592, 1509, 1298,	2,1(s,31), 2,3(s,31), 2,7(dd,3=0,3,2012,11), 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=13, 20Hz,1H);
		1142, 771	5,1(dd,J=6,3, 13Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H);
1	1		7,1(m,4H); 7,6(d,J=9Hz,2H)
<del></del>	400.4	2244 2262 4506	
30	190-4	3344, 3263, 1596,	(d₄-CH₃OH): 2,9(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 3,7(dd, J=12, 18,3Hz,1H); 5,3(dd,J=6, 12Hz,1H);
	Ì	1329, 1155, 616	7,1(m,3H); 7,4(m,5H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
	2000	4505 4000 4444	2,9(s+dd,4H); 3,6(dd,J=12,3, 18,3Hz,1H);
31	206-8	1595, 1290, 1144,	5,1(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 6,9(s,1H);
1		774	7(d,J=9Hz,2H); 7,3(m,5H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
20	407	2220 2250 4504	(d <sub>6</sub> -DMSO): 2(s,3H); 2,7(dd,J=5,4, 18Hz,1H);
32	197-	3320, 3250, 1594,	3,6(dd,J=12, 18Hz,1H); 5,5(dd,J=5,4, 12Hz,
	202	1325, 1165	1H); 6,85(d,J=8,1Hz,2H); 7(s,2H); 7,4(d,J=8,1
			Hz,2H); 7,5(d,J=8,1Hz,2H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H)
22	426.0	1505 1510 1205	2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6,3, 19Hz,1H); 3(s,3H);
33	136-8	1595, 1512, 1325,	3,5(dd,J=12,6, 19Hz,1H); 5,2(dd,J=6,3,
		1141, 771	12,6Hz,1H); 6,9(d,J=8,4Hz,2H);
İ			7,35(d,J=8,4Hz,2H); 7,6(2d,4H)
34	172-6	3304, 3237, 1706,	(d <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 2,35(s,3H); 3,05(dd,J=6,6,
34	172-0	•	18.6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,6, 18,6Hz,1H);
]	1	1326, 1138,	5,5(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,2(m, 6H),
İ			7,7(d,J=9Hz,2H)
35	157-	3247, 1700, 1595,	(d <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H);
00	1 1	1333, 1150, 1098	3,9(dd,J=12,6, 18,3Hz,1H); 5,7(dd,J=6,
	164	1333, 1150, 1090	12,6Hz,1H); 7,2-7,5(m,7H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
36	202-5	1730, 1582, 1275,	(d <sub>6</sub> -DMSO): 2,2(s,3H); 2,8(dd,J=6,3, 18Hz,1H);
		1206, 1134, 1087	3,05(s,3H); 3,8(dd,J=12,6, 18Hz,1H);
ļ		1200, 1101, 1007	5,7(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 7,2(m, 6H);
			7,7(d,J=9Hz,2H); 13,2(s ancho, 1H)
37	192-7	3306, 3231, 1706,	2,2(s,3H); 3(dd,J=6,3,18Hz,1H); 3,2(s ancho,
1		1324, 1158	2H); 3,65(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 3,8(s,3H);
Ì		102., 7.00	5,4(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 7-7,1(m,6H);
			7,6(d,J=8,7Hz,2H)
38	84-90	3308, 3224, 1700,	(d <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 3,9(s+dd,
		1317, 1147, 1094	4H); 5,7(dd,J=6, 12,9Hz,1H); 7,2-7,4(m, 7H);
			7,75(d,J=8,7Hz,2H)
39	155-	1741, 1561, 1260,	2,3(s,3H); 3(s,3H); 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H);
1	160	1226, 1135, 1089	3,75(dd,J=12,6, 18,3Hz,1H); 5,4(dd,J=6,
			12,6Hz,1H); 7-7,25(m,6H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
40	200-5	3431, 3285, 1647,	(d <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 3,9
1		1592, 1328, 1142	(dd,J=12,9, 18,3Hz,1H); 5,7(dd,J=6, 12,9Hz,
			1H); 7,2-7,5(m, 7H); 7,75(d,J=8,7Hz,2H)
41	210-5	3450, 3337, 1656,	(d <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 2,4(s,3H); 3,05(dd,J=6, 17,7Hz,1
1		1596, 1345, 1141	H); 3,8(dd,J=12,9, 17,7Hz,1H); 5,6(dd,J=6,
			12,9 Hz,1H);7,2-7,3(m,6H) 7,75(d,J=8,7Hz,2H)
42	128-	3440, 3200, 1680,	2,3(s,3H); 3(s,3H); 3,1(dd,J=6,3,18,6Hz,1H);
	132	1590, 1135	3,8(dd,J=12,6, 18,6Hz,1H); 5,4(dd,J=6,3,
			12,6Hz,1H); 5,6(s ancho,1H); 6,7(s ancho,1H);
1			7-7,2(m, 6H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
1			

43	162-4	2220, 1593, 1500, 1389, 1296, 1143	2,3(s,3H); 3-3,1(s+dd,4H); 3,75(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 5,5(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 7- 7,2(m,6H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
44	152-5	3316, 3240, 1594, 1323, 1178, 1121, 1065, 549	2,2(s,6H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,7(dd, J=12,6, 18,3Hz,1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd, J=6,3, 12,6Hz,1H); 6,95(s+d,J=7,8Hz,2H); 7,1(2d,J=7,8, 8,7Hz,3H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
45	170-5	3360, 3267, 1595, 1507, 1329, 1255, 1159, 619	2,2(s,3H); 3(dd,J=7,2, 18Hz,1H); 3,6- 3,8(s+dd,4H); 4,6(s ancho, 2H); 5,35(dd,J=7,2, 12,9Hz,1H); 6,75(d,J=7,8Hz,1H); 7(s+d,2H); 7,1(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
46	108- 114	3383, 2270, 1595, 1519, 1329, 1277, 1160, 1066	3(dd,J=6,6 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,3, 18,3 Hz,1H); 3,9(s,3H); 5,4(dd,J=6,6, 12,3Hz,1H); 6,95(m,3H); 7,05(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
47	157-9	3357, 3267, 1630 1595, 1508, 1330, 1264, 1158, 1066	3,05(dd,J=6,3, 18Hz,1H); 3,7-3,8(s+dd, 4H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,9Hz,1H); 6,6-6,7(m,2H); 6,95(t,J=8,7Hz,1H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H)

## Tabla 2 (continuación)

48	121-6	3376, 3268, 1593, 1507, 1329, 1160	2,9(dd,J=6, 18Hz,1H); 3,65(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 3,75(s,3H); 3,85(s,3H); 4,9(s,2H); 5,65(dd,J=6, 12,6Hz,1H); 6,35(d,J=8,7Hz,1H); 6,5(s,1H); 6,9(d,J=8,7Hz,1H); 7(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
49	179-82	3317, 3231, 1593, 1507, 1326, 1178	(d <sub>6</sub> -DMSO): 2,95(dd,J=5,4, 18Hz,1H); 3,7- 3,8(m,4H); 5,8(dd,J=5,4, 12,6Hz,1H); 6,7(dd,J=8,1, 10,5Hz,1H); 6,9-7,1(m,6H); 7,6(d,J=8,7Hz,2H)
50	181-3	3348, 3268, 1593, 1321, 1165	2,25(s,3H); 2,35(s,3H); 2,85(dd,J=6,9, 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 5,45(dd,J=6,9, 12,6Hz,1H); 6,5(t,J=54Hz,1H); 6,8-6,9(m,4H); 7(s,1H); 7,65(d,J=9Hz,2H)
51	159-61	3382, 3285, 1595, 1514, 1328, 1161	3(dd,J=6,3, 17,7Hz,1H); 3,8(dd,J=12,6, 17,7Hz,1H); 4,7(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 6,8(m,1H); 6,9(m,1H); 7(d,J=9Hz,2H); 7,75(d,J=9Hz,2H)
52	167-9	3318, 3239, 1593, 1503, 1492, 1321, 1068	(d <sub>6</sub> -DMSO): 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,95(dd,12,9, 18,3Hz,1H); 5,95(dd,J=6,3, 12,9Hz,1H); 7(d,J=8,7Hz,2H); 7,1-7,2(m,4H); 7,55(d,J=8,4Hz,1H); 7,65(d,J=8,7Hz,2H)
53	170-3	3425, 3284, 1595, 1330, 1138	(d <sub>6</sub> -DMSO): 3,2(dd,J=5,7, 18Hz,1H); 3,9(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 6(dd,J=5,7, 12,9Hz,1H); 7,1(m,4H); 7,4-7,7(m,4H); 7,8(d,J=10,8Hz,1H)
54	212-4	3376, 3277, 1597, 1332, 1274, 1132	2,8(dd,J=6,3, 18,5Hz,1H); 3,7(dd,J=13, 18,5Hz,1H); 5,75(dd,J=6,3, 13Hz,1H); 6,1(s,2H); 6,8(d,J=8,5Hz,2H); 7,2(d,J=8,3Hz,1H); 7,6(d,J=8,5Hz,2H); 7,65(d,J=8,3Hz,1H); 7,9(s,1H)
55	193-5	3353, 3270, 1593, 1509, 1321, 1141	(d <sub>6</sub> -DMSO): 2,3(s,3H); 2,9(dd,J=6,1, 12,2Hz,1H); 3,95(dd,J=12,2, 12,9Hz,1H); 5,95(dd, J=6,1, 12,9Hz,1H); 6,65(s ancho,1H);

T.65(d,J=8,8Hz,2H)   T.65(d,J=8,8Hz,2H)   T.65(d,J=8,8Hz,2H)   T.76(d,J=5,6,18Hz,1H); 3,7-3,8(m,4H); 4,9(banda ancha,2H); 5,5(d,J=5,6,1H); 6,85-6,95(2,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H)   T.69(d,J=5,6,1H); 6,85-6,95(2,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H)   T.76(d,J=1H); 6,87(d,J=12,4,1H); 3,7(d,J=12,4,1H); 3,7(d,J=12,4,1H); 3,7(d,J=12,4,1H); 3,7(d,J=12,4,1H); 1,7(d,J=8,8Hz,2H)   T.66(d,J=6,1,17,8Hz,1H); 3,7(d,J=12,4,17,8Hz,1H); 4,7(s,ancho,2H); 5,8(d,J=5,6,12,4Hz,1H); 6,95(d,J=6,1,17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4,17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4,17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4,17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4,17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4,17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4,17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4,17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4,17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4,17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4,17); 7,7(d,J=8,3Hz,2H)   T.76(J,J=3,3Hz,2H)   T				7/4 1-0 014- 010- 7 4 7 0/ 410
148-50   3384, 3266, 1593, 1324, 1252, 1166   137-60   3384, 3346, 3277, 3255, 1596, 1503, 1341, 1158   174-7   3384, 3261, 1596, 1503, 1341, 1158   174-7   3384, 3261, 1596, 1503, 1329, 1117   1596, 1510, 1314, 158   1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845   12,442,14); 6,95(4,342,14); 6,96(4,342,24)   7,76(4,348,42,24)   7,76(				7(d,J=8,8Hz,2H); 7,1-7,2(m,4H);
1324, 1252, 1166  1324, 1252, 1166  3,8(m,4H); 4,9(banda ancha,2H); 5,5(d,d,)=5,6,16,6Hz,2H); 6,8(d,d)=2,2,8,5Hz,1H); 6,8(s,1H); 6,85-6,95(2d,3H); 7,7(d,d)=9Hz,2H)  57 157-60  3384, 3346, 3277, 3(3d,J=6,1,17,8Hz,1H); 3,7(d,J=12,4,17,8Hz,1H); 6,5(d,J)=6,1,12,4Hz,1H); 6,5(d,J)=6,1,12,4Hz,1H); 6,5(d,J)=6,1,12,4Hz,1H); 6,5(d,J)=6,1,12,4Hz,1H); 6,5(d,J)=6,1,12,4Hz,1H); 6,5(d,J)=6,1,12,4Hz,1H); 6,5(d,J)=6,1,12,4Hz,1H); 6,5(d,J)=6,1,12,4Hz,1H); 6,5(d,J)=5,6,12,4Hz,1H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,2(d,J=6,6,12,4Hz,1H); 7,75(d,J)=8,3Hz,2H)  58 174-7  59 105-6  1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845  1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845  160 157-9  3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753  1335, 1122, 753  1334, 1161  180-5  3407, 3295, 1593, 1334, 1161  180-5  3407, 3295, 1593, 1334, 1161  180-5  3406, 3262, 1593, 1334, 1161  180-5  3406, 3262, 1593, 1395(dd,J=6,8,Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,Hz,2H);		440.50	0004 0000 4500	
1324, 1236, 1100	56	148-50		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
6,85-6,95(2d,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H)   57-60   3384, 3346, 3277, 3255, 1596, 1503, 1341, 1158   17.4-7   3255, 1596, 1503, 1341, 1158   17.4-7   3384, 3261, 1596, 1329, 1117   2.95(d,J=5,6, 17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4, 17,3Hz,1H); 4,75(s,2H); 5.9(d,d,J=5,6, 17,3Hz,1H); 3,75(d,J=12,4, 17,3Hz,1H); 4,75(s,J=H); 7,7(g,J=8,Hz,2H); 7,7(g,J=8,H			1324, 1252, 1166	
57         157-60         3384, 3346, 3277, 3255, 1596, 1503, 1341, 1158         3(361, 1596, 1503, 1241; H); 3,7(361, 3-124, 17,8Hz,1H); 6,5(1,1=54Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)           58         174-7         3384, 3261, 1596, 1329, 1117         12,4Hz,1H); 6,5(1,1=54Hz,1H); 3,75(d,J=124, 17,3Hz,1H); 3,75(d,J=124, 17,3Hz,1H); 3,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=7,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=7,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=7,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,5(d,J=8,4Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,46(J,J=7,4Hz,1H); 7,4(J,J=8,6Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=6,6,6,6,8); 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,3H); 7,1-7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,4Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,4Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,4Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=10,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,4Hz,2H); 7,4(d,J				
3255, 1596, 1503, 1341, 1158		457.00	0004 0040 0077	
1341, 1158	57	157-60		
1341, 1158			3255, 1596, 1503,	
58         174-7         3384, 3261, 1596, 1329, 1117         2,95(dd,J=5,6, 17,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,4, 17,3Hz,1H); 3,75(dd,J=5,6, 12,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=5,5Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=5,5Hz,2H); 7,5(d,J=8,3Hz,2H); 7,5(d,J=8,3Hz,2H); 7,5(d,J=8,3Hz,2H); 7,5(d,J=6,5,1Hz,1H); 6,5(d,J=6,6,12,1Hz,1H); 6,5(d,J=6,6,12,1Hz,1H); 6,97(m,3H); 7,17,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,35(m,3H); 7,17,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H)           60         157-9         3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753         2,95(dd,J=6,6, 18,5Hz,1H); 3,85(dd,J=12,7, 18,5Hz,1H); 6,97(m,3H); 7,17,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H)         2,95(dd,J=6,6, 18,5Hz,1H); 3,85(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,97(m,3H); 7,17,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)         3,95(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,3H); 7,17,3(m,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H)         3,95(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 7,8(d,J=8,3Hz,2H)         3,95(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,3H); 7,17,05(d,J=8,3Hz,2H)         3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9,1Hz,1H); 3,17,14,2,1H); 6,8-7(m,3H); 7,17,05(d,J=8,3Hz,2H)         3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9,1Hz,2H); 3,17,14,2,1H); 6,8-7(m,3H); 7,17,14,2,1H); 6,8-7(m,3H); 7,17,14,2,1H); 6,8-7(m,3H); 7,17,14,2,1H); 6,8-7(m,3H); 7,17,11,2,1H); 6,8-7(m,3H); 7,11,2,1H); 6,8-7(m,3H); 7,11,2,1H); 6,8-7(m,3H); 7,11,2,1H); 6,8-7(m,3H); 7,11,2,1H			1341, 1158	,
1329, 1117  17,3Hz,1H); 4,7(s ancho, 2H); 5,8(dd,J=5,6, 12,4Hz,1H); 6,95(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=6,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=7,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=7,5Hz,1H); 7,5(d,J=8,3Hz,2H); 7,5(d,J=8,3Hz,2H); 7,5(d,J=6,3,18,1Hz,1H); 7,5(d,J=6,3,18,1Hz,1H); 7,5(d,J=6,4,4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17,6Hz,1H); 6,65 (t, J=9Hz,1H); 7,6 (d,J=6,2,12,2Hz,1H); 6,65 (t,J=9Hz,1H); 7,8 (d,J=8,3Hz,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 3,85(d,J=12,7,1Hz,1H); 6,97(m,3H); 7,1-7,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,45(d,J=8,6Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,45(d,J=10,3Hz,1H); 7,45(d,J=8,6Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,45(d,J=10,3Hz,1H); 7,45(d,J=8,6Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,45(d,J=6,6,12,7Hz,1H); 6,87(m,3H); 7,45(d,J=6,12,7Hz,1H); 6,87(m,3H); 7,45(d,J=6,12,7Hz,1H); 6,87(m,3H); 7,65(d,J=6,12,7Hz,1H); 6,87(m,3H); 7,65(d,J=6,12,7Hz,1H); 6,87(m,3H); 7,65(d,J=6,12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,65(d,J=6,12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,65(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,65(d,J=6,12,9Hz,1H); 8,675(d,J=12,9Hz,1H); 8,675(d,J=12,9Hz,1H); 8,675(d,J=12,9Hz,1H); 8,675(d,J=12,9Hz,1H); 8,675(d,J=12,9Hz,1H); 8,675(d,J=12,9Hz,1H); 8,675(d,J=13,1,17,1Hz,1H); 6,86(d,J=8,14z,2H); 7,4(d,J=8,14z,2H); 7,4		1	2004 2004 4500	
12,4Hz,1H); 6,95(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=7,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=7,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H); 6,75 (t, J=8,Hz,1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=6,2; 12,2Hz, 1H); 6,65 (t, J=9Hz, 1H); 6,75 (t, J=8,Hz,1H); 3,48 (d, J=6,2; 12,2Hz, 1H); 6,46 (t, J=9Hz, 1H); 6,75 (t, J=8,Hz,1H); 3,48 (d, J=6,2; 12,2Hz, 1H); 6,46 (t, J=9Hz, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=8,Hz,2H); 7,45 (d, J=7,8Hz,1H); 3,85 (dd,J=6,6, 18,5Hz,1H); 3,85 (dd,J=6,6, 18,5Hz,1H); 3,85 (dd,J=6,6, 18,5Hz,1H); 7,45 (d,J=7,8Hz,2H); 7,45 (d,J=7,8Hz,2H); 7,45 (d,J=7,8Hz,2H); 7,45 (d,J=7,8Hz,2H); 7,45 (d,J=7,8Hz,2H); 7,45 (d,J=8,8Hz,2H); 7,46 (d,J=6,3,3Hz,2H); 7,45 (d,J=8,8Hz,2H); 7,3 (m,2H); 7,45 (d,J=8,8Hz,2H); 7,7 (d,J=8,Hz,1H); 7,8 (d,J=7,8,1Hz,1H); 7,8 (d,J=7,8,1Hz,1H); 7,8 (d,J=7,8,1Hz,1H);	58	1/4-/	,	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
7.5(d,J=7,5Hz,1H); 7.75(d,J=8,3Hz,2H) 105-6 1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845 1264, 1150, 845 1324, 1150, 845 1325, 1122, 753 1325, 1122, 753 1325, 1122, 753 1334, 1161 180-5 154-60 157-9 154-60 157-9 159-6 159-7 159-8 159-8 159-8 159-8 159-8 159-8 159-8 160-7 159-9 169-9 169		1	1329, 1117	
59         105-6         1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845         3(s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17.6Hz, 1H); 5,6 (dd, J=6,2, 12,2Hz, 1H); 6,65 (t, J=9Hz, 1H); 6,75 (t, J=9Hz, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d. J=8,3Hz, 2H)           60         157-9         3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753         2,95(dd,J=6,6, 18,5Hz,1H); 3,85(dd,J=12,7,148,2H); 6,9-7(m,3H); 7,1-7,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 6,9-7(m,3H); 7,1-7,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 6,9-7(m,3H); 7,1-7,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H)           61         180-5         3407, 3295, 1593, 1334, 1161         1,7-2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,45(d,J=10,3Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=6,3,3Hz,1H); 1,8,68-7(m,5H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=6,8,7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,3Hz,2H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,8(d,J=8,				
1264, 1150, 845		10-0		
60 157-9 3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753 125, 1123, 125, 125, 125, 125, 125, 125, 125, 125	59	105-6		1 ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' '
J=8,3Hz, 2H		1	1264, 1150, 845	l '
60         157-9         3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753         2,95(dd,J=6,6, 18,5Hz,1H); 3,85(dd,J=12,7, 18,5Hz,1H); 4,8(s,zH); 5,8(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,9-7(m,3H); 7,1-7,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H)           61         180-5         3407, 3295, 1593, 1334, 1161         3,95(dd,J=12,9,18,1Hz,1H); 6)dd,J=6,3, 18,1Hz,1H); 6)dd,J=6,3, 12,9Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H)           62         154-60         3406, 3262, 1593, 1330, 1155         2,4(s,3H); 2,9(d,J=6,6, 17,8Hz,1H); 6,8-7(m,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)           63         166-7         3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123         2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 6,8-7(m,3H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)           64         172-4         3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165         2(s,3H); 3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8dd,J=12,H); 6,8-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)           65         117-21         1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063         2,95(dd,J=7,3, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 3,545(d,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,5(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=				
1325, 1122, 753  18,5Hz,1H); 6,9-7(m,3H); 7,1-7; (m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,2(d,J=8,6Hz,2H); 3,95(dd,J=12,9, 18,1Hz,1H); 6,46,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,3Hz,2H); 3,75(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 4,86; 2H); 5,5(dd,J=6,6, 17,8Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 4,86; 2H); 5,5(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,05(d,J=8,1Hz,1H); 3,17(d,J=8,1Hz,1H); 6,8-7(m,3H); 7,05(d,J=8,1Hz,1H); 3,17(d,J=8,1Hz,1H); 6,8-7(m,3H); 7,11,11,11,11,11,11,11,11,11,11,11,11,11				
12,7Hz,1H); 6,9-7(m,3H); 7,1-7,3(m,2H); 7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H) (d_4-CH_3-OH); 3,2(dd,J=6,3,18,1Hz,1H); 3,95(dd,J=12,9,18,1Hz,1H); 6,12,9Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 3,75(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,05(d,J=6,6,18+z,1H); 6,8-7(m,3H); 7,05(d,J=6,6,18+z,1H); 6,8-7(m,3H); 7,05(d,J=6,6,18+z,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=6,6,18+z,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H);	60	157-9		
7,45(d,J=7,8Hz,1H); 7,7(d,J=8,6Hz,2H) 61 180-5 3407, 3295, 1593, 1334, 1161 (d,-CH <sub>3</sub> OH); 3,2(dd,J=6,3, 18,1Hz,1H); 3,95(dd,J=12,9, 18,1Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H) 62 154-60 3406, 3262, 1593, 1330, 1155 (2,4(s,3H); 2,9(d,J=6,6,12,7Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H) 63 166-7 3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123 (2,3(s,3H); 3(d,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 (2,3H); 3(d,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H) 65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 (2,3H); 3(d,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8(d,J=12,9, 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8-5(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 6,9(m,3H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,4		İ	1325, 1122, 753	
61 180-5 3407, 3295, 1593, 1334, 1161 (d,-CH <sub>3</sub> OH): 3,2(dd,J=6,3, 18,1Hz,1H): 3,95(dd,J=12,9, 18,1Hz,1H); 6(dd,J=6,3, 12,9Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 3,75(dd,J=6,6, 17,8Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,5(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,05(d,J=8,3Hz,2H); 123 (2s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,0(d,J=8,9Hz,2H); 7,1(d,J=8,9Hz,2H); 7,1(d,J=8,9Hz,2H); 7,1(d,J=8,9Hz,2H); 7,1(d,J=8,9Hz,2H); 7,1(d,J=8,9Hz,2H); 7,1(d,J=8,9Hz,2H); 7,1(d,J=8,9Hz,2H); 7,1(d,J=8,1Hz,2H); 7,1(d,				
1334, 1161  1334, 1161  1334, 1161  3,95(dd(J=12,9, 18,1Hz,1H); 6(dd,J=6,3, 12,9Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=6,6,17,8Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,5(dd,J=6,6,12,7Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,5(dd,J=6,6,12,7Hz,1H); 4,8(s,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)  1508, 1334, 1161, 1123  1508, 1334, 1161, 1123  2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3,18,3Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=6,3,12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,9(d,J=6,6,12,9Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 8,1(s,1H)  1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063  117-21  1594, 1492, 1310, 1257, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3,12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,9(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,		100 5	0.407, 0005, 4500	
12,9Hz,1H); 7,2(d,J=8,8Hz,2H); 7,3(m,2H); 7,4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H)  13406, 3262, 1593, 1330, 1155  166-7  3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123  64  172-4  3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165  65  117-21  1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063  66  114-5  1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749  67  98-9  1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762  68  104-7  1054, 1498, 1498, 1298, 1298, 1298, 1298, 1298, 1299, 1298, 1412, 1419, 1298, 1412, 1419, 1298, 1412, 1419, 1	61	180-5	•	
7.4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H)  7.4(d,J=10,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,8Hz,2H)  2.4(s,3H); 2.9(dd,J=6,6, 17,8Hz,1H); 3,75(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,5(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 4,8(s,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)  83 166-7 3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123 2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)  84 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 2(s,3H); 3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,86-6,95(m,2H); 7-7.1(m,3H); 7,85(d,J=8,Hz,2H); 8,1(s,1H)  85 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 2(s,3H); 3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,8Hz,2H); 7,9(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H);		1	1334, 1161	, ,
62		1		
1330, 1155  1330, 1155  1330, 1155  3,75(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)  1508, 1334, 1161, 1123  1508, 1334, 1161, 1123  3,75(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 4,8(s,2H); 5,7(d,J=8,8Hz,2H)  3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)  1506, 1337, 1165  1506, 1337, 1165  1507, 1154, 1063  1508, 1334, 1161, 1123  2(s,3H); 3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9,18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7(1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 6,96(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,3Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,3Hz,2H)  1508, 1334, 1161, 1161, 1123  2(s,3H); 3(dd,J=6,1 18Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3,12,7Hz,1H); 6,95(m,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(t,J=8,1Hz,2H); 7,46(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(t,J=8,1Hz,2H); 7,46(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(t,J=8,1Hz,2H); 7,46(t,J=8,1Hz,2H); 7,46(t,J=8,1Hz,1H); 7,45(t,J=8,1Hz,2H); 7,46(t,J=8,1Hz,2H);	- 00	454.00	2400 2000 4502	
5,5(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)  3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123  64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165  65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063  66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749  67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762  68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809  5,5(dd,J=6,6, 12,7Hz,1H); 6,8-7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,6(d,J=8,8Hz,2H); 7,8(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,46(,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=1,7Hz,1H); 6,6,76(d,J=1,7,17,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,1(d,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,46(,J=8,1Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,46(,J=8,1Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 3,7(dd,J=8+tz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 3,7(dd,J=8+tz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H);	62	154-60		
7,7(d,J=8,8Hz,2H)  7,7(d,J=8,8Hz,2H)  3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123  64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165  65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063  66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749  67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762  68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809  7,7(d,J=8,8Hz,2H)  2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3(s,dH); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=7,6, 12,7Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,5(d,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,5(d,J=8,3Hz,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J			1330, 1155	
63 166-7 3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123 2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H); 3,8(dd,J=12,9,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 8,1(s,1H) 2,95(dd,J=7,3, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8	1			
1508, 1334, 1161, 1123  3,75(dd,J=12,7, 18,3Hz,1H); 4,65(s,2H); 5,7(dd,J=8,8Hz,2H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)  64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165  65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063  66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749  67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762  68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809  69 116-7 1616, 1587, 1498, 29(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 7,1(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=1,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,45(d,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,45(d,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=	62	166.7	2420 2209 1503	
5,7(dd,J=6,3, 12,7Hz,1H); 6,85-7(m,3H); 7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)  172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 2(s,3H); 3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 8,1(s,1H)  1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 2,95(dd,J=7,3, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,8Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H) 2,95(dd,J=7,6, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,7(s,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,	03	100-7		
7,05(d,J=8,8Hz,2H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)  3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165  65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063  66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749  67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762  68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809  69 116-7 1616, 1587, 1498, 120, 130, 1506, 130, 1317, 17,9(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,1H); 7,8(d,J=8,Hz,2H); 7,4(d,J=8,Hz,1H); 7,8(d,J=8,Hz,2H); 7,45(d,J=8,Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,1H); 7,16(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,				
64 172-4 3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165 2(s,3H); 3(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,8(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 8,1(s,1H)  65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 2,95(dd,J=7,3, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,			1123	
1506, 1337, 1165  18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H); 7,85(d,J=8,7Hz,2H); 8,1(s,1H)  1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063  1257, 1154, 1063  137, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,	64	172-4	3302 1722 1593	
65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063 2,95(dd,J=7,3, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1	04	112-4		
8,1(s,1H)  65 117-21 1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063  66 114-5 1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749  67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762  68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809  69 116-7 1616, 1587, 1498, 29(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 6,75(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,45(d,J=11,7,17,Hz,1H); 6,8(d,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,45(d,J=8,Hz,2H); 7,45(d,J=8,Hz,2H); 7,45(d,J=8,Hz,2H); 7,45(d,J=8,Hz,2H); 7,45(d,J=8,Hz,2H); 7,45(d,J=8,Hz,2H); 7,45(d,J=8,Hz,2H); 7,45(d,J=8,Hz,2H); 7,9(d,J=8,Hz,2H); 7,9(			1506, 1337, 1165	
65	ļ			
1257, 1154, 1063  1257, 1154, 1063  12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,3, 12,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H)  1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749  1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749  1598, 1503, 1275, 12,95(dd,J=7,6, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H)  1606, 1503, 1317, 13(s+dd,4H); 3,65(dd,J=13,1, 17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=1,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H)  169, 116-7, 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H);	65	117-21	1594 1492 1310	
68 104-8 1617,1496,1310, 169 116-7 1616, 1587, 1498, 169 116-7 1616, 1587, 1498, 1503, 1278, 1794, 1003 6,8(d,J=8,8Hz,2H); 7,1(d,J=8,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H); 7,4(d,J=8,3Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7,17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6,12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H) 3(s+dd,4H); 3,65(dd,J=13,1,17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6,13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 3,7(dd,J=8Hz,2H); 3,7(dd,J	"	1117-21		_ • · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H)  7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H)  2,95(dd,J=7,6, 17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H)  87,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,2H)  89,116-7,166,1587; 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,2H); 7,9(d,J=8,2Hz,2H);	l		1237, 1134, 1003	
1156, 1079, 749  12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H)  1148, 1123, 762  12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7,6(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,2H)  12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz	1			•
1156, 1079, 749  12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H)  1148, 1123, 762  12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,3H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,1H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7,6(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8,5Hz,2H)  12,7, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6, 12,7Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz	66	114-5	1598 1503 1275	
6,9(m,3H); 7,15(t,J=7,8Hz,2H); 7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H)  67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762 3(s+dd,4H); 3,65(dd,J= 13,1, 17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H)  68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J= 11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H)  69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	1	1 .14-5	1	
7,4(d,J=8,1Hz,2H); 7,9(d,J=8,1Hz,2H)  98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762 3(s+dd,4H); 3,65(dd,J= 13,1, 17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H)  2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J= 11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H)  69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	1		1130, 1073, 749	
67 98-9 1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762 3(s+dd,4H); 3,65(dd,J= 13,1, 17,1Hz,1H); 5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H)  68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J= 11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H)  69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=				
5,8(dd,J=7,6, 13,1Hz,1H); 6,9(m,2H); 7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H)  68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H)  69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	67	98-9	1606 1503 1317	
7(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H); 7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H)  68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7,17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H)  69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	1		1 ' '	
7,45(t,J=8,3Hz,1H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H)  68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H)  2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=			1 140, 1123, 702	
68 104-8 1617,1496,1310, 1253, 1154, 1113, 809 2.3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7, 17,1Hz, 1H); 5,45(t,J=11,7Hz,1H); 6,75(d,J=8,5Hz,1H); 7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 2.9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=				
1253, 1154, 1113, 809 116-7 1616, 1587, 1498, 2.9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3,7(dd,J=8,5Hz,1H); 7,9(d,J=8Hz,2H); 1616, 1587, 1498, 2.9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=8,5Hz,1H); 3(s,3Hz,1H); 3(s,3Hz,	68	104-8	1617 1496 1310	
7(d,J=8,5Hz,1H); 7,1(s,1H); 7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	1	134-3	1 ' ' '	
7,9(d,J=8Hz,2H) 69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=	1		1 ' '	
69 116-7 1616, 1587, 1498, 2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=			809	
12,7, 16,8Hz,1H); 5,4(dd,J=7,5, 12,7Hz,1H);	69	116-7	1616, 1587, 1498,	2,9(dd,J=7,5, 16,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=
	1	''		12,7, 16,8Hz,1H); 5,4(dd,J=7,5, 12,7Hz,1H);

		1310, 1155, 828	6,6(m,2H); 6,7(d,J=11Hz,1H); 7,1(dd,J=7,6,
			14,9Hz,1H); 7,4(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H)
70	114-6	1597, 1315, 1149,	2,25(s,3H); 2,9(dd,J=7,6, 17,8Hz,1H); 3(s,3H);
		1072, 959, 789	3,7(dd,J= 12,9, 17,8Hz,1H); 5,45(dd,J=7,6,
			12,9Hz,1H); 6,6(d,J=7,8Hz,1H); 6,7(d,J=7,8
			Hz,1H); 6,9(s,1H); 7(t,J=7,8Hz,1H);
<u>.</u>			7,45(d,J=8Hz,2H); 7,9(d,J=8Hz,2H)
71	132-3	1601, 1509, 1314,	2,2(s,3H); 2,3(s,3H); 3(m,4H); 3,5(dd,J=11,7,
		1154, 1113, 809	16,6Hz, 1H); 5,4(t,J=11,7Hz,1H); 6,8(m,2H);
			6,9(s,1H); 7,5(d,J=8Hz,2H); 7,85(d,J=8Hz,2H)
72			2,95(s,3H); 3,15(dd,J=6,5, 17,8Hz,1H);
1			3,65(dd,J= 12,7, 17,8Hz,1H); 5,95(dd,J=6,5,
			12,7Hz,1H); 6,95(d,J=7,8Hz,1H);
ļ	ļ		7,1(t,J=7,3Hz,1H); 7,2(m,2H);
			7,35(d,J=8,3Hz,2H); 7,8(d,J=8,3Hz,2H)
73			2,3(s,3H); 3(s+dd,4H); 3,5(dd,J=11,7,
	]		17,8Hz,1H); 5,5(t,J=11,7Hz,1H); 6,85
			(d,J=7,8Hz,1H); 7(m,2H); 7,1(d,J=6,1Hz,1H);
<del></del>	1000	1005 1100 1010	7,5(d,J=8,3Hz,2H); 7,85(d,J=8,3Hz,2H)
74	103-6	1625, 1483, 1312,	3(s,3H); 3,15(dd,J=5,9, 17,8Hz, 1H); 3,7(dd,J=
1		1150, 1130, 819	11,7, 17,8Hz, 1H); 5,95(dd,J=5,9, 11,7Hz,1H);
			7,05(m,2H); 7,2(s,1H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H);
<del></del>	470.4	2220 2250 4647	7,8(d,J=8,1Hz,2H) 3(dd,J=6,3, 11,4Hz,1H); 3,8(dd,J=11,4,
75	173-4	3330, 3250, 1617,	12,6Hz, 1H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3,
1		1593, 1506, 1329,	12,6Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H);
		1121, 1099, 855	7,7(d,J=8,7Hz,2H)
76	173-4	3330, 3250, 1617,	3(dd,J=6,3, 11,4Hz,1H); 3,8(dd,J=11,4,
76	1/3-4		12,6Hz, 1H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3,
1		1593, 1506, 1329,	12,6Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7-7,1(m,3H);
		1121, 1099, 855	7,7(d,J=8,7Hz,2H)
77	113-5	1508, 1315, 1155,	2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=
1 ''	113-3	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H);
1		1133, 1067, 831	6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4
			Hz,2H)
78	113-4	1508, 1315, 1155,	2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=
1 '	110-4	1133, 1067, 827	12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H);
1		1133, 1007, 627	6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4
			Hz,2H)
79	1	1603, 1318, 1148,	3(s,3H);3,1(dd,J=8,8, 16,4Hz, 1H); 3,6(dd,J=
1	1	1060, 955, 760	12,7, 16,4Hz, 1H); 5,6(dd,J=8,8 12,7Hz, 1H);
1		1000, 300, 700	7(d,J=7,8Hz, 1H); 7,15(t,J=8,1Hz, 1H);
1			7,3(t,J=8,1Hz, 1H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H)
<b>.</b>			7,6(d,J=7,8Hz, 1H); 7,8(d,J=8,3Hz,2H)

Los productos objeto de la invención son potentes antiinflamatorios, activos por vía oral, inhibidores selectivos de la COX-2, con notable actividad analgésica, desprovistos de efectos ulcerogénicos y muy activos en el test de artritis experimental. Con el fin de demostrar estas

10

15

20

25

actividades, se indican a continuación, a título de ejemplo, algunas pruebas farmacológicas.

Inhibición de la síntesis de prostaglandinas en exudado inflamatorio y en mucosa de rata.

En esta prueba, además de demostrar la selectividad de la inhibición de la COX-2, se comprueba la actividad antiinflamatoria, junto con la ausencia de efectos sobre las prostaglandinas gástricas, tras un tratamiento por vía oral. Para ello se siguió una modificación del método descrito por O. Tofanetti y cols. (Med. Sci. Res. 1989, 17, 745-746). Los productos en estudio se administraron por vía oral a una dosis inicial de cribado ("screening") de 40 mg/kg. Una hora después del tratamiento se anestesiaron las ratas y se les implantó subcutáneamente, en la zona interescapular, una esponja empapada en carragenina. Seis horas después de la implantación se sacrificaron las ratas y se les extrajeron las esponjas interescapulares, así como las mucosas gástricas. Seguidamente se determinó el contenido de PGE<sub>2</sub> por inmunoensayo en cada una de las muestras, en los exudados de las esponjas por una parte y en mucosas gástricas por otra. La inhibición de PGE2 en el exudado inflamatorio demuestra actividad antiinflamatoria, propia tanto de inhibidores COX-2 como COX-1, en cambio la inhibición de PGE2 en mucosa gástrica se considera un efecto de inhibición de la COX-1.

En la tabla 3 se resumen los resultados obtenidos con el compuesto del ejemplo 3 y en la tabla 4 se muestra su DE-50 (dosis eficaz-50) demostrando, además de su selectividad, que se trata de un antiinflamatorio más potente que el producto de referencia.

TABLA 3.- Actividad COX-2/COX-1 in vivo

	Inhibición de la PGE₂	
Producto (Dosis 40 mg/kg,po)	Exudado inflamatorio	Mucosa gástrica

Ejemplo 3	92%	0
Meloxicam	97%	65%
Nabumetona	93%	0

TABLA 4. - DE-50 en la actividad COX-2/COX-1 in vivo

Producto	Inhibición de la PGE <sub>2</sub>	
	DE-50 (mg/kg, po)	
	Exudado inflamatorio	Mucosa gástrica
Ejemplo 3	3.6	>40
Nabumetona	11.0	>40

Actividad analgésica frente a la "hiperalgesia" por estímulo térmico en pata pre-inflamada de rata.

5

10

15

20

En esta prueba se determinó la actividad analgésica en rata siguiendo el método descrito por K. Hargreaves y cols. (*Pain*, **1988**, *32*, 77-78). En primer lugar se inyectó una suspensión de carragenina en la pata posterior derecha de cada rata. Al cabo de dos horas se administraron los productos en estudio a la dosis de cribado ("screening") de 40 mg/kg por vía oral. Dos horas después del tratamiento se aplicó un foco calorífico en la planta de cada pata posterior de las ratas y se midió el tiempo que tardaban en apartarla. La hiperalgesia se determinó comparando el porcentaje de algesia de la pata inyectada con carragenina con el de la contralateral. La actividad analgésica se calculó comparando estos valores de hiperalgesia de los grupos tratados con producto con los del grupo control tratado con vehículo.

En la tabla 5 se resumen los resultados obtenidos con el compuesto del ejemplo 3 y en la tabla 6 se presenta la DE-50, demostrando que este producto es más activo que otros inhibidores selectivos COX-2 en el test de actividad frente a la hiperalgesia térmica.

TABLA 5. - Actividad analgésica frente a la hiperalgesia por estímulo térmico.

Producto	% Actividad	
(Dosis = 40 mg/kg, po)		·
Ejemplo 3	100%	
Nimesulide	97%	
Nabumetona	95%	

TABLA 6. -DE-50 en la actividad analgésica frente a la hiperalgesia por estímulo térmico.

Producto	DE-50 (mg/kg, po)	
Ejemplo 3	0. 2	
Nimesulide	1. 0	
Nabumetona	2. 1	

Efectos gastrointestinales (GI): inducción de úlceras en ratas sometidas a estrés por frío.

10 En esta prueba se determinan los posibles efectos ulcerogénicos a nivel gastrointestinal tras una administración por vía oral. Para ello se siquió una modificación del método descrito por K. D. Rainsford (Agents and actions, 1975, 5, 553-558). En primer lugar las ratas recibieron los productos en estudio a diferentes dosis por vía oral. Al cabo de dos horas las ratas se colocaron en un arcón congelador a -15°C, durante 1 hora. 15 Después se dejaron durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se sacrificaron los animales y se les extrajo el estómago, que se tuvo en solución salina durante 15 minutos. Al cabo de este tiempo y mediante un analizador de imágenes Project C.S.V. vs 1.2, se determinó el porcentaje de superficie gástrica ulcerada de cada estómago. Para cada 20 producto se determinó cual era la máxima dosis no ulcerogénica, mediante recta de regresión dosis-efecto.

En la tabla 7 se resumen los resultados obtenidos con el compuesto del ejemplo 3, que ha demostrado no tener efectos ulcerogénicos, incluso a dosis muy elevadas, tal como era de esperar de un producto COX-2 selectivo. En cambio tanto diclofenaco como piroxicam, inhibidores COX-1 selectivos, tuvieron efectos ulcerogénicos a dosis muy bajas.

TABLA 7. -Inducción de úlceras en ratas sometidas a estrés por frío.

Producto	Máxima dosis	
	no ulcerogénica	
	(mg/kg, po)	
Ejemplo 3	>80	
Diclofenaco	1. 2	
Piroxicam	1. 7	

## Actividad antiartrítica en rata

10

15

20

5

En esta prueba se ha estudiado la actividad antiartrítica en rata del compuesto del ejemplo 3. Para ello se siguió el método descrito por B. J. Jaffee et al. (Agents and Actions, 1989, 27, 344-346). En primer lugar se inyectó adyuvante de Freund (Mycobacterium butiricum suspendido en aceite de soja) por vía subplantar en la pata posterior izquierda de las ratas. Al cabo de 14 días, cuando ya se había desarrollado la inflamación secundaria en la pata no inyectada, lo que se considera la artritis experimental, se inició el tratamiento con el producto en estudio o con el vehículo para el grupo control. El compuesto del ejemplo 3 se administró a la dosis de 10 mg/kg/día, por vía oral, durante 11 días. Se midió el volumen de la pata con inflamación secundaria en los últimos días de tratamiento. La actividad antiartrítica se calculó comparando el promedio del volumen de la pata con inflamación secundaria del grupo tratado con el compuesto del ejemplo 3 y el del grupo control, durante los 5 días.

Los resultados obtenidos demuestran que el compuesto del ejemplo 3 tiene una elevada actividad antiartrítica, ya que el tratamiento con 10 mg/kg/día, po, produjo una inhibición de la inflamación secundaria, es decir una actividad antiartrítica, del 71%.

5

10

15

Teniendo en cuenta sus buenas propiedades farmacodinámicas, los derivados de pirazolinas de acuerdo con la invención, pueden ser utilizados de manera satisfactoria en terapéutica humana y animal, en particular como antiinflamatorios para el tratamiento de la inflamación y para el tratamiento de otros trastornos asociados con la inflamación, tales como antiartríticos, analgésicos para el tratamiento del dolor y migraña, o como antipiréticos en el tratamiento de la fiebre.

En terapéutica humana, la dosis de administración de los compuestos de la presente invención es función de la gravedad de la afección a tratar. Normalmente estará comprendida entre 100 y 400 mg/día. Los compuestos de la invención se administrarán, por ejemplo, en forma de cápsulas, de comprimidos, de soluciones o de suspensiones inyectables.

A continuación se indican, a título de ejemplo, dos formas galénicas particulares de los compuestos objeto de la presente invención.

## Formulaciones farmacéuticas

Ejemplo de fórmula por comprimido:

25

20

	Ejemplo 3	50 mg
	Almidón de maíz	16 mg
	Dióxido de silicio coloidal	1 <b>m</b> g
	Estearato magnésico	1 mg
30	Povidona K-90	3 mg
	Almidón pregelatinizado	4 mg
	Celulosa microcristalina	25 mg
	Lactosa	200 mg

### 35 Ejemplo de fórmula por cápsula:

Ejemplo 3	100 mg
Almidón de maíz	20 mg

Dióxido de silicio coloidal	2 mg
Estearato magnésico	4 mg
Lactosa	200 mg

#### REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirazolina de fórmula general (I)

5 en la cual

15

20

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o ciano,

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

10 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

 $R_{\rm 5}$  representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que  $R_{\rm 6}$  representa un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo

 $R_6$  representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que  $R_5$  representa un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo;

con la condición de que cuando R₁ representa un grupo metilo:

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub> , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, o trifluorometilo,

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, flúor, un grupo metilo, trifluoro-25 metilo o metoxi,  $R_{\text{5}}$  representa un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que  $R_{\text{6}}$  representa un grupo metilsulfonilo o aminosulfonilo,

R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con la condición -en todos los casos- de que R<sub>5</sub> representa un grupo metilsulfonilo o aminosulfonilo, y

R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi;

y sus sales fisiológicamente aceptables.

10

20

30

- 2. Un compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente grupo:
- [1] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 15 [2] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-metil-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [3] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [4] 4,5-Dihidro-1-(4-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
    - [5] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
    - [6] 4,5-Dihidro-5-fenil-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
    - [7] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 25 [8] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [9] 4,5-Dihidro-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [10] 4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [11] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol

- [12] 5-(2,4-Diclorofenil)-4,5-dihidro-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [13] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 5 [14] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [15] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [16] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluorofenil)-3-trifluorometil-1*H* pirazol
  - [17] 4,5-Dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [18] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-fluorofenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 15 [19] 4,5-Dihidro-5-(3-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [20] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [21] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
    - [22] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil) -1*H*-pirazol
    - [23] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,3-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 25 [24] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [25] 5-(3,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [26] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol
- 30 [27] 4,5-Dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol
  - [28] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol
  - [29] 4,5-Dihidro-3-metil-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil) -1H-pirazol

- [30] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol
- [31] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol
- [32] 4,5-Dihidro-5-fenil-1-(4-metilsulfonilfenil) -1H-pirazol
- 5 [33] 4,5-Dihidro-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol
  - [34] Ácido 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-car boxílico
  - [35] Ácido 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxílico
    - [36] Ácido 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-car boxílico
    - [37] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-carbo xilato de metilo
- 15 [38] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo
  - [39] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo
  - [40] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxamida
- 20 [41] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida
  - [42] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida
  - [43] 3-Ciano-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol;
- 25 [44] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3,4-dimetilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [45] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-metil-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [46] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-30 trifluorome- til-1*H*-pirazol
  - [47] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-trifluorome- til-1*H*-pirazol

## HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

- [48] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetoxifenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [49] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol
- 5 [50] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-3-difluorometil-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetilfenil)-1*H*-pirazol
  - [51] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,3,4-trifluorofenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [52] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro
   metil-1*H*-pirazol
  - [53] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [54] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-[2,4-(bistrifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 15 [55] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metil-3-fluorofenil)-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol
  - [56] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metil-4-metoxifenil)-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol
- [57] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-difluorometil-4,5-20 dihidro-1*H*-pirazol
  - [58] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-trifluorometilfenil]-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [59] 1-(2,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*- pirazol
- 25 [60] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [61] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol
- [62] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-metilfenil]-3-trifluoro 30 metil-1*H*-pirazol
  - [63] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-4-metilfenil]-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol

- [64] 1-(4-Acetilaminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1*H*-pirazol
- [65] 1-(4-Clorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 5 [66] 4,5-Dihidro-1-fenil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [67] 4,5-Dihidro-1-(2-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [68] 1-(4-Cloro-2-metilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 10 [69] 4,5-Dihidro-1-(3-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [70] 4,5-Dihidro-1-(3-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [71] 4,5-Dihidro-1-(2,4-dimetilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*- pirazol
  - [72] 1-(2-Clorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [73] 4,5-Dihidro-1-(2-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- 20 [74] 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*- pirazol
  - [75] (+)-1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol
- [76] (-)-1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3trifluorometil-1*H*-pirazol
  - [77] (+)-4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*- pirazol
  - [78] (-)-4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1*H*- pirazol
  - [79] 4,5-Dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol;

25

y sus sales fisiológicamente aceptables.

3. Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, caracterizado por hacer
reaccionar un compuesto de fórmula general (II)

en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y ácido carboxílico, y R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con una fenilhidrazina de fórmula general (III) en forma de base o de sal

(11)

en la cual R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen la significación indicada en la reivindicación 1.

(III)

4. Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de 30 fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual R₁ representa un grupo carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₂ y R₃ tienen la significación indicada en la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo de ácido carboxílico (COOH) y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con un reactivo adecuado para la formación del cloruro de ácido como, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y posterior reacción para su esterificación con un alcohol alifático de 1 a 4 átomos de carbono en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o piridina, o bien por reacción directa del ácido carboxílico con el correspondiente alcohol anhidro saturado con ácido clorhídrico gas.

10

15

5

5. Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo carboxamida y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen la significación indicada en la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo de ácido carboxílico (COOH) y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con un reactivo adecuado para la formación del cloruro de ácido como, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y posterior reacción con amoníaco.

20

25

6. Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo ciano y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen la significación indicada en la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) en la cual R<sub>1</sub> representa un grupo carboxamida y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con un reactivo adecuado como, por ejemplo, el complejo dimetilformamida-cloruro de tionilo o cloruro de metansulfonilo.

30

7. Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen la significación indicada en la reivindicación 1 y  $R_6$ 

representa un grupo acetilaminosulfonilo, o bien  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen la significación indicada en la reivindicación 1 y  $R_5$  representa un grupo acetilaminosulfonilo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen la significación indicada en la reivindicación 1 y  $R_6$  representa un grupo aminosulfonilo, o bien  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen la significación indicada en la reivindicación 1 y  $R_5$  representa un grupo aminosulfonilo, con un reactivo adecuado como, por ejemplo, cloruro de acetilo o anhídrido acético.

10

15

20

- 8. Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, enantioméricamente puro, caracterizado por efectuar la resolución de una mezcla racémica del compuesto de fórmula general (I) por formación de una sal con un ácido enantioméricamente puro o mediante cromatografía de fase estacionaria quiral.
- 9. Procedimiento para la obtención de una sal fisiológicamente aceptable de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) con un ácido inorgánico o con un ácido orgánico en el seno de un disolvente apropiado.
- 10. Una composición farmacéutica, caracterizada porque contiene, al menos, un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según las reivindicaciones 1 y 2, y los excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 11. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (l), o una
   30 de sus sales fisiológicamente aceptables, según las reivindicaciones 1 y 2,
   en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la inflamación
   y para el tratamiento de otros trastornos asociados con la inflamación y

otros procesos mediados por la ciclooxigenasa-2 o de aquellos procesos en que se deriva un beneficio por la inhibición de la ciclooxigenasa-2 en mamíferos, incluido el hombre.

- 12. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según la reivindicación 10, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la inflamación en mamíferos, incluido el hombre.
- 13. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según la reivindicación 10, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con la inflamación en mamíferos, incluido el hombre.
- 14. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según la reivindicación 12, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la artritis en mamíferos, incluido el hombre.
- 15. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según la reivindicación 12, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor en mamíferos, incluido el hombre.
- 25 16. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según la reivindicación 12, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la fiebre en mamíferos, incluido el hombre.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 99/ 00156

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT

IPC6 C07D 231/06, A61K 31/41

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## **B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

#### IPC6

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA, BEILSTEIN, REGISTRY, EPODOC, CIBEPAT

# C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4425179 A (BAUER y col) 10 January 1984 (10.01.84) column 6, line 39	1-2
Α	WO 8806583 A (E.I. DUPONT DE NEMOURS and CO.) 07 September 1988 (07.09.88) Pyrazoles structures	1-2
A	HASSAN M. MOKHTAR SYNTHESIS OF NITROGENOUS COMPOUNDS.Part II Pak.j.Sci. Ind. Res. Vol. 33 n°1-2, January, February 1990 Pages 30-36; page 31, table 3, compounds 1 and 9	1-2
A	HASSAN M. FEID-ALLAH Trisubstituted Pyrazoles of Possible Antidiabetic and Antibacterial Activity, Pharmazie, 1981, Vol. 36, n°11, pages 754-6 Page 754 compound 2a	1-2

Further documents are listed in the continuation of Box C.	X See patent family annex.
<ul> <li>Special categories of cited documents:</li> <li>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</li> <li>"E" earlier document but published on or after the international filing date</li> <li>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</li> <li>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</li> <li>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</li> </ul>	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 08 September 1999 (08.09.99)	Date of mailing of the international search report 15 September 1999 (15.09.99)
Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer

Telephone No

Facsimile No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/ ES 99 /00156

C (Continuation	on). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BEGLEY, W.J. y col.  Pyrazolo [1,5-] phenanthridine and Derivatives: Electrochemical and Photochemical Synthesis  J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1974  Vol. 23, pages 2633-7  Page 2634. line 50	1-2
A	DHAR, D.N. y RAGHUNATHAN, R. Reaction of Chlorosulphonyl Isocyanate with 2-Pyrazolines <sup>a</sup> Indian Journal of Chemistry, 1984. Vol. 23 B (12) pages 1187-1189 Page 1187, schema 1 compound 1-10	1-2
A	CATSOULACOS, P. Synthesis of substituted pyrazolines Chim. Chron. (1966) 31. (1) pages 1-2 Page 1 compound III	1-2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT / ES 99 /00156

Patent document cited in search report	Publication date	Patent familiy member(s)		Publication date	
US 4425179 A	10	0.01.1984	GB 2060660 DE 3039311		0 <b>7.05</b> .1981 3 <b>0.0</b> 4.1981
WO 8806583 A	0	7.09.1988	AT 57690° US 509140 WO 880504 EP 033067 AU 115448	5 A 6 A /8 A	15.11.1990 25.02.1992 14.07.1988 06.09.1989 26.09.1989

## INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n° PCT/ ES 99/00156

#### A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP6 C07D 231/06, A61K 31/41

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

#### B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP6

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

#### CA, BEILSTEIN, REGISTRY, EPODOC, CIBEPAT

#### C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 4425179 A (BAUER y col) 10.01.1984, columna 6, línea 39	1-2
A	WO 8806583 A (E.I. DUPONT DE NEMOURS and CO.) 07.09.1988 Estructuras de pirazoles	1-2
A	HASSAN M. MOKHTAR SYNTHESIS OF NITROGENOUS COMPOUNDS. Part II Pak. J. Sci. Ind. Res. Vol. 33 y nos. 1-2, Enero, Febrero 1990 Pag. 30-36; pág. 31, tabla 3, compuestos 1 y 9	1-2
A	HASSAN M. FEID-ALLAH Trisubstituted Pyrazoles of Possible Antidiabetic and Antibacterial Activity, Pharmazie, 1981, Vol. 36, nº 11, pág. 754-6 Pág. 754 compuesto 2a	1-2

🔀 En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

- \* Categorías especiales de documentos citados:
- "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.
- "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.
- "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).
- "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.
- "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
- "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
- "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
- "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
- "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 8 Septiembre 1999 (08.09.1999)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 99 (75.09.99)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. nº de fax +34 91 3495304 Funcionario autorizado

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud inta cional n°
PCT/ ES99/00156

C (Continuac	ión). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoria *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	evantes Relevante para las reivindicaciones nº	
A	BEGLEY, W.J. y col. Pyrazolo [1,5-f] phenanthridine and Derivatives: Electrochemical and Photochemical Synthesis J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1974 Vol. 23, pág. 2633-7 Pág. 2634, línea 50	1-2	
Α	DHAR, D.N. y RAGHUNATHAN, R. Reaction of Chlorosulphonyl Isocyanate with 2-Pyrazolines <sup>a</sup> Indian Journal of Chemistry, 1984. Vol. 23 B (12) pág. 1187-1189 Pág. 1187, esquema 1 compuesto 1-10	1-2	
A	CATSOULACOS, P. Synthesis of substituted pyrazolines Chim. Chron. (1966) 31. (1) pág. 1-2 Pág. 1 compuesto III ~	1-2	

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº PCT/ ES 99/00156

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 4425179 A	10.01.1984	GB 2060660 A DE 3039311 A	07.05.1981 30.04.1981
WO 8806583 A	07.09.1988	AT 57690T T US 5091405 A WO 8805046 A EP 0330678 A AU 1154488 A	15.11.1990 25.02.1992 14.07.1988 06.09.1989 26.09.1988